

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1896

THÈSE

N°

347

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 24 Juin, à 1 heure

PAR

ÉMILE MULÉ

Né à Lombez (Gers), le 19 Septembre 1867

LA SÉROTHÉRAPIE

DANS LA

SYPHILIS

Président : M. CHARLES RICHET, Professeur.

Juges : MM. { TILLAUX, Professeur,
NETTER } *Agrégés.*
WALTHER }

PARIS

BIBLIOTHÈQUE FRANÇAISE ET MODERNE
96, BOULEVARD MONTPARNASSE, 96

1896

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1896

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 24 Juin, à 1 heure

PAR

ÉMILE MULÉ

Né à Lombez (Gers), le 19 Septembre 1867

LA SÉROTHÉRAPIE

DANS LA

SYPHILIS

Président : M. CHARLES RICHET, Professeur.

Juges : MM. { TILLAUX, *Professeur,*
NETTER } *Agrégés.*
WALTHER }

PARIS

BIBLIOTHÈQUE FRANÇAISE ET MODERNE

96, BOULEVARD MONTPARNASSE, 96

—
1896

347

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	BROUARDEL
Professeurs	MM.
Anatomie	FARABEUF
Physiologie	CH. RICHEL
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER
Histoire naturelle médicale	N.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	{ DIEULAFOY
Pathologie chirurgicale	{ DEBOVE
Anatomie pathologique	LANNELONGUE
Histologie	CORNIL
Opérations et appareils	MATHIAS DUVAL
Pharmacologie	TERRIER
Thérapeutique et matière médicale	POUCHET
Hygiène	LANDOUZY
Médecine légale	PROUST
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BROUARDEL
Pathologie expérimentale et comparée	LABOULBÈNE
	STRAUS
Clinique médicale	{ SEE (G.)
	{ POTAIN
	JACCOUD
	HAYEM
	GRANCHER
Maladies des enfants	JOFFROY
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	FOURNIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	RAYMOND
Clinique des maladies du système nerveux	TILLAUX
Clinique chirurgicale	{ BERGER
	{ DUPLAY
	LE DENTU
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON
Clinique ophthalmologique	PANAS
Clinique d'accouchement	{ TARNIER
	{ PINARD

Professeurs honoraires :

MM. SAPPEY, PAJOT

Agrégés en exercice :

MM.	MM.	MM.
ACHARD	GLEY	RICARD
ALBARAN	HARTMANN	ROGER
ANDRÉ	HEIM	SEBILLEAU
BAR	LEJARS	THIERRY
BONNAIRE	LÉTULLE	THOINOT
BROCA	MARFAN	TUFFIER
CHANTEMESSE	MARIE	VARNIER
CHARRIN	MENETRIER	WALTER
CHASSEVENT	NELATON	WEISS
DELBET	NETTER	WIDAL
GAUCHER	POIRIER, chef des	WURTZ
GILBERT	trav. anatomiques	
GILLES DE LA TOURETTE	RETTIERER	

SECRÉTAIRE DE LA FACULTÉ : M. CH. PUPIN

Par délibération, en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON ONCLE

A MA SŒUR

A MÔN BEAU-FRÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RICHEL

Chevalier de la Légion d'Honneur

A MES MAÎTRES

INTRODUCTION

La sérothérapie, née d'hier, constitue aujourd'hui une modalité importante dans le traitement des maladies. Les succès retentissants obtenus par cette méthode thérapeutique attirent de plus en plus l'attention sur elle.

Nous avons limité notre travail à un point spécial de cette question, au traitement de la syphilis par injections de sérum. Nous avons cherché à exposer avec la plus grande impartialité tous les résultats obtenus, et on verra, d'après nos conclusions, que tout en restant sur une réserve prudente, nous pouvons cependant conclure que la sérothérapie anti-syphilitique, encore au début, offre au médecin un agent thérapeutique qu'il ne peut négliger, surtout quand le traitement classique est impraticable ou inefficace.

Il était tout naturel, voulant traiter dans notre

thèse une question de sérumthérapie, de nous adresser au Maître, qui, le premier, a signalé la possibilité d'immuniser et de traiter un animal contre une maladie infectieuse déterminée par des transfusions ou des injections de sang d'un autre animal présentant un état réfractaire absolu à l'injection en cause ou tout au moins un degré de résistance considérable.

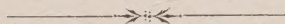
M. le professeur Richet ne s'est pas contenté de nous inspirer l'idée de ce travail, mais pendant tout le cours de nos recherches et de nos observations, il a bien voulu nous guider de ses conseils éclairés et bienveillants; qu'il veuille recevoir ici l'hommage de notre respectueuse reconnaissance. Le nom de M. Héricourt est désormais étroitement lié à celui de M. le professeur Richet. Nous ne saurions oublier l'appui précieux qu'il nous a également donné dans le cours de cette étude.

Avant d'aborder le sujet de notre travail, nous devons aussi remercier tous nos maîtres de la bienveillance qu'ils nous ont témoignée et des conseils si éclairés qu'ils nous ont prodigués dans le cours de nos études. Nous devons une reconnaissance toute particulière à M. le docteur Gaucher, son bienveillant intérêt durant notre stage à l'hôpital Saint-Antoine ne s'effacera pas de notre mémoire.

Que M. le professeur Fournier veuille bien recevoir l'assurance d'une vive reconnaissance pour l'accueil bienveillant qu'il nous a toujours témoigné durant nos recherches dans son service à l'hôpital Saint-Louis.

Toute notre gratitude à M. le docteur Mauriac, médecin de l'hôpital Ricord.

Nous remercions également M. le docteur Langlois, chef du laboratoire de physiologie à la Faculté de Médecine et M. le docteur Triboulet, pour la bienveillance avec laquelle ils ont mis à notre disposition de précieux documents pour nos travaux.





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556006_0026

HISTORIQUE

DE LA SÉROTHÉRAPIE DE LA SYPHILIS

Classification des différentes Méthodes de Sérothérapie syphilitique

Après avoir constaté par des expériences décisives — dont le début remonte à 1888 (1) — que la transfusion du sang de chien conférait aux lapins une sorte d'immunité contre un micro-organisme pathogène et septique, dont ils avaient étudié les effets le *Staphylococcus pyosepticus*, MM. Ch. Richet et Héricourt arrivèrent à établir un premier principe qu'ils formulèrent ainsi :

« En transfusant à un animal susceptible d'infection le sang
« d'un animal réfractaire à cette infection, on rend le transfusé
« réfractaire comme l'était le transfuseur lui-même ».

Cette expérience est le point de départ expérimental de la sérothérapie.

Dès le mois de décembre 1890, MM. Richet et Héricourt

(1) Voir *Comptes-rendus de l'Académie des Sciences*, 5 octobre 1888, tome CVII, page 748.

firent la première application de la sérothérapie d'immunisation à l'homme. Leurs premiers essais portèrent sur des tuberculeux. C'était la première fois que l'on appliquait à l'homme cette méthode d'avenir : la sérothérapie. Il est donc bien évident que la sérothérapie est bien réellement d'origine française.

Mais, pour généraliser, ces physiologistes essayèrent d'appliquer la sérothérapie à d'autres maladies, à la syphilis entre autres.

Les premiers essais ont été pratiqués dans le service de M. Fournier, et les résultats obtenus ont été communiqués par M. Feulard, chef de clinique, à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, dans sa séance du 9 juillet 1891 (1).

Donc, l'application de la sérothérapie à la syphilis a été faite pour la première fois par MM. Fournier et Feulard sur les indications de MM. Richet et Héricourt, et avec le sérum fourni par ces physiologistes, cela avant toute application de la sérothérapie faite, d'autre part, en France ou à l'étranger.

Bientôt après, plusieurs auteurs étrangers, MM. Tommasoli (2), Giuseppe Mazza (3), Kollmann (4), répétèrent ces

(1) Henri Feulard, *Sur la valeur thérapeutique des injections de sérum de chien*, Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie, n° 7, page 331.

(2) P. Tommasoli, *Sulla azione del siero di sangue di agnello contro la sifilide*, Gazz. degli Ospedale, 1892, nos 28, 70, 137.

P. Tommasoli, *Giornale italiano della malattie veneree e della pelle* 1892, pages 344 et 477. — *Sull'emoterapia della sifilide*.

P. Tommasoli, *Riforma medica*, 26 et 27 janvier 1893, pages 231 et 243.

(3) Giuseppe Mazza, *A proposito della seroterapia nella sifilide*. — *Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle*, juin 1893, p. 158.

(4) A. Kollmann, *Blut serum injectionen gegen syphilis*, Deutsche Med. Wochensch., n° 36, 1892.

expériences en utilisant le sérum de différents animaux : chiens, moutons, veaux, agneaux, lapins.

Dans une nouvelle série d'expériences, celles-là plus récentes, MM. Richet et Héricourt ont employé le sérum d'animaux immunisés, c'est-à-dire ayant reçu du sang de sujets syphilitiques. Ces expérimentateurs préférèrent le sérum d'animaux ainsi injectés, s'inspirant toujours de leurs premières expériences d'hémathérapie, faites avec le *Staphylococcus pyosepticus*, qui établissaient : *que si on vaccinait, au préalable, l'animal préalablement réfractaire, par une inoculation virulente, la transfusion du sang de cet animal ainsi préparé, à un animal non réfractaire, modifie au maximum les effets de l'agent virulent.*

C'est ce principe de sérothérapie ainsi formulé qu'ils appelaient *le principe de la double réfraction, de la double immunité*. Les résultats obtenus par cette méthode sont publiés dans les comptes-rendus de la Société de Biologie du 12 janvier 1895 et du 16 avril 1895.

Ils furent suivis dans cette voie par G. Mazza en Italie, et en France par MM. Gilbert et Louis Fournier. Ces derniers immunisèrent leurs animaux, tantôt en leur injectant du sang de syphilitiques, tantôt en leur inoculant des produits syphilitiques divers (chancre, plaques muqueuses, papules géantes, etc.)

Pellizzari, le premier, a essayé de traiter des syphilitiques en leur injectant un sérum humain provenant de syphilitiques tertiaires sans accidents récents, ou de syphilitiques secondaires traités avec succès (1).

MM. Gilbert et Louis Fournier (octobre 1894), au début

(1) Celso Pellizzari, *Concetto informativo dei alcuni tentativi di attenuazione della sifilide*, Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle 1892, page 333 et 1894.

de leurs recherches, répétèrent tout d'abord l'expérience de Pellizzari.

Bonaduce (1) avait, en 1893, traité des syphilitiques avec du sang de nouveaux-nés syphilitiques.

Depuis et tout récemment, dans le courant de l'année 1895, Vieviorowsky, à l'hôpital Alexandre, à Saint-Petersbourg, a soumis au même traitement des malades à la période secondaire de la syphilis.

MM. Edward Cotterell, Neumann, ont, eux aussi, suivi l'exemple de Pellizzari. M. Neumann a employé, aussi, du sérum d'animaux non immunisés.

Enfin, dans la fin de l'année 1895, M. Istomanoff signalait à la Société médicale du Caucase les bons effets qu'il avait obtenus de la sérothérapie dans la syphilis, par le procédé des injections de sang d'animaux.

Nous envisagerons successivement, dans le cours de ce travail, les différentes méthodes de sérothérapie syphilitique.

1° Essais thérapeutiques contre la syphilis, avec le sang ou le sérum d'un animal normal.

2° Essais thérapeutiques contre la syphilis, avec le sang ou le sérum d'un animal ayant reçu du sang syphilitique.

3° Essais thérapeutiques contre la syphilis, avec le sang ou le sérum d'un animal ayant reçu des injections de divers produits syphilitiques (chancres, plaques muqueuses, papules géantes, etc...)

4° Essais thérapeutiques contre la syphilis, avec le sang ou le sérum d'individus syphilitiques.

5° A ces méthodes de traitement, qui toutes consistent dans des injections sous-cutanées de sérum ou de sang, il faut ajouter le traitement par ingestion stomacale de sérum.

Nous donnerons les résultats obtenus par ces nouvelles

(1) *Monatsch. fur. prakt., Dermat*, août 1893.

méthodes thérapeutiques et nous dirons ce qu'il est légitime d'en espérer, nous indiquerons aussi les petits accidents que l'on peut voir survenir dans le cours de ces traitements, accidents dont on ne saurait être trop prévenu.



I

Essais thérapeutiques contre la Syphilis avec du sang ou du sérum d'un animal normal

C'est par les injections de sérum normal qu'ont débuté les premières applications de la méthode sérothérapique à la syphilis. Elles furent commencées le 4 mars 1891, dans le service de M. Fournier, à l'hôpital Saint-Louis. M. Feulard en fit connaître les résultats le 9 juillet de la même année.

L'expérimentation porta sur quatre malades.

Le premier sujet injecté fut un malade atteint de syphilis ulcéreuse maligne à récurrences incessantes. Ce malade, qui était dans un état très grave, ne retirait aucun bénéfice du traitement spécifique. Le second cas traité se rapprochait beaucoup du précédent.

Voici, d'ailleurs, les observations de ces malades.

OBSERVATION I

**Syphilis ulcéreuse, maligne précoce, troisième année, traitée par
les injections de sérum d'animal normal.**

M. C..., âgé de 35 ans, a eu un chancre il y a trois ans, et trois mois après apparaissaient sur le corps des syphilides

ulcéreuses, dont on retrouve des cicatrices sur tous les points de la surface cutanée.

Il fut soigné une première fois à l'hôpital et guérit au moyen de l'emplâtre de Vigo et des pilules. Un mois après, il rentre pour les mêmes accidents, reprend ce même traitement et guérit.

Les alternatives de guérison et de maladie se reproduisent continuellement depuis lors, de sorte que l'on peut dire que, depuis trois ans, le malade n'a presque pas quitté l'hôpital.

Il en sort le 3 novembre 1890 et rentre le 2 mars 1891.

Dès son entrée, on constate, en différents points du corps, des ulcérations profondes, serpigineuses, recouvertes de croûtes noirâtres. Deux de ces ulcérations en particulier, larges comme une paume de main, occupent le dos, dans les gouttières vertébrales. L'examen permet de constater que la croûte qui les recouvre est formée par des détritits de tissu cellulaire. Il s'agit d'une véritable gangrène locale; sous cette croûte, on voit une ulcération sanieuse, profonde de 6 à 7 millimètres environ.

L'état général n'est pas très affaibli. Le malade est pesé et la bascule donne 60 kilogr.

Les ulcérations sont recouvertes de taffetas de Vigo et en même temps on le soumet aux injections de sérum d'animal normal.

1^{re} injection le 4 mars

2^e — 6 —

3^e — 8 —

4^e — 10 — Poids : 61 kilogr.

5^e — 12 —

6^e — 14 —

7^e — 16 —

8^e — 18 — Poids : 62 kil. 400

9 ^e injection le 20 mars			
10 ^e	—	22	—
11 ^e		24	—
12 ^e	—	26	— Poids : 63 kilogr.
13 ^e	—	28	—
14 ^e	—	30	—
15 ^e	—	3 avril	Poids : 63 kilogr.
16 ^e	—	5	—
17 ^e	—	7	— Poids : 64 kilogr. 100.

Aucun phénomène réactionnel n'a suivi les injections de sérum.

Le 24 mars, c'est-à-dire au bout de onze injections, les ulcérations étaient comblées et il ne restait plus que de légères érosions au niveau des grandes ulcérations dorsales.

On supprime le Vigo qu'on remplace par le Diachylon.

L'état général est excellent, le malade jouit d'un grand appétit et demande à sortir.

Le 27 mars, malgré la continuation des injections, une poussée gommeuse nouvelle apparaît. Cependant, le malade n'est plus soumis qu'aux injections de sérum.

Le 8 avril. — On lui donne 2 grammes d'iodure de potassium par jour.

Le 15 avril. — Apparition d'acné iodique et suppression de l'iodure.

Le 25 avril. — On redonne 2 grammes d'iodure. Le malade va de mieux en mieux, quoique ses syphilides ne soient pas effacées.

Depuis sa sortie, le malade s'est généralement bien porté. On n'a constaté chez lui que quelques plaques muqueuses aux lèvres.

Mais il n'y a pas eu de poussée nouvelle de syphilides

cutanées, ce qui jamais ne s'était produit depuis qu'il a contracté la syphilis.

OBSERVATION II

Syphilis. Lésions gommeuses de la face récidivantes

Juliette D..., âgée de 31 ans, entre dans le service le 11 avril 1891, après avoir été traitée plusieurs fois à l'hôpital Saint-Louis pour syphilides ulcéreuses de la face.

Il y a douze ans qu'elle a contracté la syphilis, et depuis quatre ans elle n'a jamais cessé de se traiter.

Au mois de février 1891, réapparaissent des syphilides tuberculo-gommeuses ulcéreuses de la face.

Cette malade est très anémiée, a perdu le sommeil, se plaint de l'estomac et des reins.

Son poids, le 13 avril, est de 45 kil. 950 ; on la met au traitement spécifique avec 9 grammes d'iodure de potassium.

Le 22 avril, elle a perdu du poids et ne pèse plus que 44 kil. 250. Le traitement ioduré est suspendu.

Ce même jour, on lui fait sa première injection avec 1 centimètre cube de sérum.

Les injections sont continuées, comme pour l'autre malade, de deux en deux jours.

1 ^{re}	injection le 22 avril.	Poids : 44 kil. 250
2 ^e	—	24 —
3 ^e	—	28 — Poids : 45 kilogr.
4 ^e	—	30 —
5 ^e	—	2 mai.
6 ^e	—	4 —
7 ^e	—	6 — Poids : 46 kil. 900
8 ^e	—	8 —

9^e injection le 10 avril
10^e — 12 —
11^e — 14 —

Le 13 mai, la malade pesait 48 kil. 300. Les syphilides se cicatrisent à vue d'œil. L'état général est excellent. Mais le 15 mai, la malade, très indocile, et qui procède ainsi à chacun de ses séjours à l'hôpital, quitte subitement le service dans la journée.

En même temps que l'on soumettait aux injections de sérum ces deux malades atteints d'accidents tertiaires de la syphilis; on essayait ce même mode de traitement à une malade atteinte de syphilis secondaire.

Alexandrine C..., âgée de 21 ans, entre salle Henri IV, le 21 mars 1891; elle est atteinte d'une syphilide papulo-squameuse généralisée, qui dure depuis trois mois; aucun traitement n'a été fait.

La malade pèse, le 25 mars, 51 kil. 250; on commence les injections le 26 mars; le 1^{er} avril, elle pèse 53 kil. 450; le 15 avril, 54 kil. 050. Elle a reçu alors dix injections de deux centimètres cubes; ces injections ont été très bien supportées; mais la syphilide n'est pas modifiée sensiblement, et le 6 avril survenait une nouvelle poussée de syphilides. Le 20 avril, on dut suspendre les injections à cause de la formation d'un abcès qui fut ouvert le 25 avril. Après enquête, il fut prouvé que l'ampoule de verre, contenant le sérum employé pour cette malade, était imparfaitement bouchée à l'une de ses extrémités et que le sérum s'était altéré au contact de l'air.

Pendant que ces essais thérapeutiques étaient faits à l'hôpital Saint-Louis, M. Héricourt avait l'occasion d'appliquer le traitement par le sérum dans un cas de syphilis laryngée, compliqué d'un état cachectique très accentué.

Le premier jour où nous voyons ce malade, écrit M. Héricourt (1), nous le trouvons étendu dans son lit, réduit à l'état de véritable squelette, ne pouvant ni manger, ni dormir depuis près d'un mois. Il est en effet pris, en notre présence, de plusieurs crises de spasme laryngé, avec un tirage véritablement effrayant qui nous fait craindre une terminaison fatale prochaine.

Le traitement spécifique, repris depuis plusieurs semaines, semble d'ailleurs avoir été impuissant à modifier l'état du larynx qui apparaît, à l'examen spécial, avec une muqueuse très épaissie et une cavité considérablement rétrécie.

Après la première injection de sérum, un grand soulagement a été éprouvé par le malade, qui a pu garder quelques aliments liquides et qui a reposé la nuit, grâce à la moindre fréquence des accès d'étouffements, ce qui ne lui était pas arrivé depuis longtemps.

Après une vingtaine de jours de ce traitement (soit après 10 injections de un centimètre cube), l'état du malade était profondément modifié ; l'appétit s'était éveillé, le malade commençait à engraisser, les accès de suffocation avaient cessé.

A ce moment, nous perdîmes de vue ce malade, qui dut quitter Paris ; mais la meilleure preuve de sa grande amélioration est précisément ce déplacement qui lui eût été absolument impossible trois semaines auparavant, au moment où son état était même assez alarmant pour faire regarder comme possible une terminaison fatale à brève échéance.

Des essais de même ordre furent tentés un peu plus tard, d'abord en Italie, par Tommasoli, dont les recherches furent publiées en 1892.

(1) *Travaux du Laboratoire de Physiologie*, t. III, page 369, obs. xvi.
— *Le Sérum du Chien*.

Tommasoli se servit de sérum de mouton et de veau (MM. Richet et Héricourt avaient employé le sérum de chien). Il employa le sérum à des doses plus élevées, il injectait de 2 à 8 centimètres cubes par jour.

Le nombre d'injections faites par Tommasoli à chaque malade, ne fut jamais supérieur à quatorze ; et la quantité de sérum employé pour chaque malade, durant tout le traitement, ne dépassa jamais 82 centimètres cubes. Il eut bien soin de suspendre toute préparation mercurielle ou iodurée, et les injections furent toujours pratiquées dans la région fessière. On les faisait précéder d'un lavage de la région avec une solution de sublimé au 2/000.

Cette méthode de traitement fut appliquée par Tommasoli à 13 malades dont la plupart présentaient, en diverses régions du corps, les accidents les plus accentués de la syphilis secondaire : *syphilides squameuses, croûteuses, plaques muqueuses hypertrophiques ; périostite de la malléole, syphilides hémorrhagiques de la jambe, etc...*

Tommasoli a publié les résultats obtenus, dans trois communications que l'on trouvera résumées dans la *Gazzetta degli Ospedali di Milano*, aux n^{os} 28, 70 et 137 de l'année 1892.

Après Tommasoli, d'autres expérimentateurs voulurent essayer la méthode sérothérapique contre la syphilis. Kollmann faisait connaître au congrès de Nuremberg, en 1893, le résultat de ses expériences, qui portaient alors sur 18 malades (tous atteints de syphilis à la période secondaire de la maladie) et il déclarait n'avoir obtenu aucun résultat favorable. Ce même auteur avait déjà publié quelques observations sur le même mode de traitement de la syphilis, en 1892 (1). La quantité de sérum employé par lui, a varié

(1) A. Kollmann, *Blut serum injectionen gegen Syphilis*, Deutsche Med. Woehens., n^o 36, 1892.

entre 90 et 135 centimètres cubes, c'est-à-dire une quantité deux ou trois fois supérieure à celle que Tommasoli donne comme dose maxima.

Toujours en 1893, G. Mazza, de Cagliari, désirant contrôler les résultats publiés par Tommasoli, soumit aux injections de sérum d'agneau ou de chien, une série de malades syphilitiques.

Les injections, faites avec toutes les précautions antiseptiques, portèrent sur quatre sujets (2).

Le premier, qui était en pleine éruption de syphilides papuleuses secondaires, reçut 44 centimètres cubes de sérum dans toute la durée du traitement; les effets obtenus furent à peu près nuls. — Il en fut de même pour les trois autres; mais, hâtons-nous de dire qu'on ne peut tenir grand compte des résultats obtenus par G. Mazza, parce que ses essais ont porté sur un nombre trop restreint de malades, et qu'il ne les a suivis que très peu de temps.

Tout récemment, en 1895, dans un travail sur l'hémathérapie dans la syphilis, publié dans la *Therapeutische Wochenschrift*, M. Neumann rapporte les expériences faites par lui. Ces expériences comprenaient, d'une part, l'injection de sang d'animaux, expériences que nous allons résumer dans cette partie de notre travail; d'autre part, l'injection de sang de syphilitiques tertiaires, expériences qu'on trouvera rapportées dans la quatrième partie.

On reçoit dans un vase stérilisé 200 centimètres cubes de sang d'agneau qu'on laisse à la glacière pendant vingt-quatre heures; le sérum est ensuite stérilisé pendant cinq jours, durant une heure par jour et à une température de 55°.

Avec ce sérum ainsi obtenu, on traite une malade de

(2) Voir G. Mazza, *A proposito della sieroterapia nella sifilide*, Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle, juin 1893.

19 ans, entrée à l'hôpital avec de l'œdème de la grande lèvre droite, de l'induration de la fosse naviculaire et une adénite inguinale; on injecte d'abord 1 centimètre cube; puis la roséole apparaît, et on injecte 2 centimètres cubes dans la région fessière; on n'observe ni douleur, ni fièvre; on continue pendant six jours de suite. L'éruption du cou et de la poitrine pâlit, celle du dos devient plus intense.

Pendant les quinze jours suivants, on injecte encore 4 centimètres cubes. — Trois semaines après l'injection, l'œdème de la grande lèvre persistait encore, l'éruption de la poitrine a pâli, celle du dos a regressé. Comme la regression se faisait trop lentement, on fut obligé de recourir aux frictions, qui amenèrent très rapidement la guérison.

Nous ferons remarquer que les résultats obtenus par Neumann ne pouvaient être que négatifs.

Le sérum chauffé perd, en effet, toute son activité spécifique.

A côté de ces résultats, ceux de G. Mazza et de M. Neumann, résultats à peu près négatifs, nous devons signaler les bons effets que M. le Dr Istomanoff a obtenus, plus récemment encore, avec le même procédé de sérothérapie. Il les a fait connaître à la *Société Médicale du Caucase*, à la fin de l'année 1895.

Chez treize des malades qu'il a soumis aux injections de sérum d'animal normal, les manifestations secondaires de la syphilis ont complètement disparu.

Chez un malade, après une suspension des injections, les manifestations syphilitiques ont réapparu; un seul malade ne retira aucun bénéfice du traitement. On injectait de 2 à 6 centimètres cubes par jour, et le nombre d'injections faites à chaque malade n'a jamais dépassé quinze. Bien entendu que l'auteur, malgré ces bons résultats obtenus, se garda bien de conclure et de préjuger de la guérison complète de la syphilis, ni de l'immunisation contre une nouvelle poussée d'accidents.

II

Essais thérapeutiques contre la Syphilis avec le sang ou le sérum d'un animal ayant reçu du sang syphilitique

Nous avons dit, au début, que, dès leurs premières expériences de vaccination par le sang, MM. Richet et Héricourt avaient reconnu que le sang d'un animal naturellement réfractaire jouissait de propriétés immunisantes beaucoup plus actives quand il avait été soumis à un essai d'infection par le microbe auquel il était réfractaire, que lorsqu'on ne l'avait pas auparavant inoculé.

Par exemple, après l'inoculation du *Pyogénès pyosepticus*, qui ne produisait chez lui qu'une infection atténuée, le sang d'un chien était plus actif pour prévenir l'infection chez le lapin qu'avant l'inoculation. Dans un cas, il n'y avait que retard de la mort chez le lapin ; dans le second cas, il y avait survie complète.

Les mêmes faits avaient été obtenus par les mêmes auteurs contre l'infection tuberculeuse, ralentie par le sang du chien normal, et prévenue, voire même guérie, par l'emploi du sang provenant d'animaux immunisés contre la tuberculose humaine par la tuberculose aviaire (1).

(1) Voir *Travaux pratiques du Laboratoire de Physiologie*, t. III, pages 305 et 317.

MM. Richet et Héricourt appliquèrent également ce principe de la *double réfraction* à la syphilis.

Dans une note communiquée dans la séance de la Société de Biologie du 11 janvier 1895, ces auteurs, après avoir rappelé les premières applications de la sérothérapie à la syphilis, disaient :

« Pour obtenir un sérum plus actif et plus spécifique surtout, « nous sommes revenus au principe que nous n'avons cessé « de développer depuis 1888, qui est de renforcer l'immunité « naturelle chez l'animal, par l'infection expérimentale. Mais « comme, dans l'espèce, il ne peut être question de microbes, « celui de la syphilis étant encore inconnu, c'est du sang de « syphilitique, en pleine éruption roséolique, et n'ayant « jamais subi de traitement, que nous avons injecté à nos « animaux, chiens et ânes, et c'est encore quelques jours « seulement après cette inoculation, que nous avons pris du « sang à ces animaux.

« Ici, il n'y avait pas matière à expériences de laboratoire, « et nous n'avions qu'à essayer chez des syphilitiques « l'influence du sérum ainsi obtenu. »

Les essais portèrent sur des syphilitiques aux diverses périodes de la syphilis. Ce mode de traitement fut également appliqué à des tabétiques.

Nous allons exposer successivement les tentatives qui ont été faites par les divers expérimentateurs, dans ces différentes circonstances.

I. — Sérothérapie à l'aide de sang ou de sérum d'animaux immunisés, à la période secondaire de la syphilis.

Le traitement par injection de sérum d'animaux immunisés paraît n'avoir aucune action sur les accidents secondaires de

la syphilis. Les nombreux essais faits par MM. Richet et Héricourt ne sauraient permettre une autre interprétation. Cependant, il semble que l'on ait, dans certains cas, obtenu des résultats encourageants, comme le témoignent, d'abord, cette observation de M. Triboulet, puis celles de G. Mazza et de MM. Gilbert et L. Fournier.

OBSERVATION DE M. TRIBOULET

Pas d'antécédents personnels.

Bonne santé habituelle.

Blennorrhagie soignée à l'hôpital Cochin (janvier 1895), par des lavages au permanganate de potasse.

Vers le 5 ou 6 février, apparition d'un bouton insignifiant, qui n'a pas attiré d'abord l'attention, sur la couronne du gland. Sort le 16 février de l'hôpital Cochin et entre à l'hôpital Ricord le 15 mars, où on fait le diagnostic de chancre induré de la couronne; chancre induré du méât; blennorrhagie en voie de guérison.

Le chancre de la couronne a la dimension d'une pièce de 50 centimes.

Le chancre du méât en occupe tout le pourtour et est recouvert d'une croûte.

Adénopathie double considérable.

Le 22 mars, la roséole apparaît.

Céphalée nocturne le 25 mars; le malade n'a encore pris aucun traitement mercuriel; les chancres ont été pansés avec de la poudre d'iodoforme.

Ce même jour, 25 mars, première injection de 4 centimètres cubes de sérum antisyphilitique.

26 mars. — Aucune modification appréciable de la roséole ni des chancres.

Céphalée nocturne assez forte.

27 mars. — La roséole a beaucoup pâli.

Céphalée très diminuée.

Deuxième injection de 4 centimètres cubes.

28 mars. — *Statu quo*.

29 mars. — Apparition d'urticaire dans la soirée ; le malade avait mangé du poisson au repas de midi.

30 mars. — L'urticaire a envahi tout le corps. La roséole a complètement pâli, autant du moins que l'on peut en juger dans les espaces non atteints par l'urticaire.

31 mars. — L'urticaire a beaucoup diminué. La roséole a disparu.

3 avril. — La roséole reparaît à la partie antérieure du corps.

Du 10 au 20 avril, on injecte 25 centimètres cubes de sérum, en cinq injections, sans observer le moindre changement.

Voici, d'autre part, les essais de G. Mazza, résumés aussi brièvement que possible :

PREMIER CAS. — Chancre dur avec engorgement ganglionnaire.

Du 1^{er} au 10 avril, injections de 4 à 5 centimètres cubes de sérum. En tout 28 centimètres cubes. Pas de résultat.

DEUXIÈME CAS. — Uréthrite purulente, chancre dur avec pléiade ganglionnaire inguinale.

Injectons du 15 avril au 18 mai.

Moindre dureté du chancre, disparition presque entière du bubon.

TROISIÈME CAS. — Syphilome érosif du scrotum. Du 5 mai au 27 mai, on injecte 20 centimètres cubes de sérum. L'état général du malade est amélioré. L'adénopathie inguinale n'est pas modifiée. Moindre dureté du chancre. Pas d'éruption

ni sur la peau ni sur les muqueuses, pas de céphalée, pas de fièvre.

Cet auteur, qui avait obtenu des résultats absolument négatifs avec du sang d'animal normal, dans une première série d'expériences, déclare, après ses essais avec le sérum des brebis qu'il avait immunisées avec du sang de syphilitiques à la période latente, qu'un tel traitement mérite d'être continué : *meritano di essere continuate* (1).

Après ces observations de G. Mazza, nous ne trouvons plus que les faits publiés par MM. Gilbert et L. Fournier.

Ces expérimentateurs se sont servis du sérum d'une chèvre et d'un chien qui avaient reçu, en injections sous-cutanées, du sang de syphilitiques en pleine période secondaire. La chèvre avait reçu, dans l'espace de cinquante jours et en dix fois, 180 grammes de sang ; le chien 170 grammes en huit fois et dans l'espace de quarante-cinq jours.

D'abord, l'essai de ce sérum fut fait à un malade qui présentait, à son entrée à l'hôpital, trois chancres du prépuce cicatrisés, une roséole confluyente dont les éléments formaient un relief assez prononcé, enfin de la céphalalgie nocturne.

En l'espace de vingt jours ce malade reçut 48 centimètres cubes de sérum en 7 injections. Bien que la roséole ait pâli, que les éléments saillants se soient affaissés, au niveau des injections, que l'état général se soit amélioré et que la céphalalgie ait disparu, les résultats doivent néanmoins être regardés comme à peu près négatifs, puisque l'éruption a persisté.

Chez un autre malade, au contraire, le succès fut aussi complet que possible : ce malade présentait une roséole généralisée, des plaques muqueuses confluentes du gland et du prépuce, des plaques muqueuses anales, des papules végét-

(1) G. Mazza, *A proposito della sieroterapia nella sifilide* Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle, page 158, 1893.

tantes du sillon génito-crural, enfin une laryngopathie intense. En dix jours, il reçoit 20 centimètres cubes de sérum en trois injections; au moment où on fit la troisième, tous les accidents précédemment énumérés avaient disparu et l'état général était des plus satisfaisants.

Enfin, un autre malade, porteur d'un chancre infectant du sillon balano-préputial, datant de 10 jours, reçut en 12 injections 13 centimètres cubes de sérum. Le chancre se cicatrisa très rapidement; il était pansé, il est vrai, avec de la poudre d'iodoforme. Il faut attendre encore pour savoir si la syphilis suivra son cours (1).

II. — Sérothérapie à l'aide de sang ou de sérum d'animaux immunisés à la période tertiaire de la syphilis.

A la note communiquée à la Société de Biologie, séance du 12 janvier 1895, MM. Richet et Héricourt ajoutaient une observation d'accidents tertiaires de la syphilis, traités par cette méthode sérothérapique.

OBSERVATION DE M. H. TRIBOULET

Jeune femme (25 ans), observée à l'hôpital Saint-Louis, service de M. le Dr Tenneson.

Elle a contracté la syphilis à l'âge de 22 ans (chancre, roséole peu intense).

Dix-huit mois plus tard, disséminées sur les deux jambes, quelques gommes. Traitement mixte, suivi à la maison

(1) A. Gilbert et L. Fournier, *Essais de Sérothérapie dans la Syphilis*, *Semaine médicale*, 28 avril 1895, page 181.

Dubois et à l'hôpital Saint-Louis, dans le service de M. le professeur Fournier; guérison.

Il y a dix mois, réapparaît à la face inféro-externe de la jambe gauche (région du cou-de-pied et de la malléole externe), une infiltration du tissu cellulaire sous-cutané, à contours polycycliques, et aboutissant spontanément au centre, à l'ulcération, en plusieurs points.

La malade est alors soignée en ville (traitement mixte; application locale de topiques divers; salol, aristol, attouchements au chlorure de zinc).

Nulle tendance à la cicatrisation.

Seul, l'emplâtre de Vigo arrête la tendance à l'extension. On fait cesser le traitement mixte et on essaie l'emploi des injections sous-cutanées d'huile grise.

Résultat négatif.

Le 7 août 1894, la malade entre salle Biett, à l'hôpital Saint-Louis, dans le service du Dr Tenneson.

On exige le repos absolu.

On applique localement l'emplâtre de Vigo et la malade prend le traitement mixte.

Biodure d'hydrargyre. . . 2 centigrammes
Iodure de potassium. . . 2 grammes.

Au bout de trois semaines, nul résultat. On cesse, on reprend, etc.

Enfin, au commencement de décembre, nous trouvons la malade avec des lésions ulcéreuses, rappelant absolument l'aspect de gommes en voie de cicatrisation, entourant un placard de forme irrégulière n'offrant que les caractères d'une plaie simple bourgeonnante. — Les dimensions sont environ celles d'une pièce de 2 francs.

Ces lésions persistaient telles quelles depuis six mois environ.

La malade, découragée par les essais antérieurs, accepta avec empressement l'idée des injections de sérum.

Ce sérum provenait d'un chien tué au sixième jour qui a suivi l'injection intra-veineuse de 20 centimètres cubes de sérum d'homme syphilitique (porteur d'un chancre et en pleine éruption de roséole).

Le lundi 10 décembre 1894, la malade reçoit en injection sous-cutanée, à la cuisse gauche, 1 centimètre cube de sérum.

Rien de notable, ni localement, au point d'inoculation; rien dans la région malade, pas de troubles de la santé générale (ni fièvre, ni malaise), etc.

Le mardi 11 décembre, même dose, injectée dans la même région.

Nulle réaction.

Le mercredi 12 décembre, injection de 2 centimètres cubes.

La malade dit avoir éprouvé, vers l'heure du repas du soir, un peu de sensation vertigineuse; mais elle ne s'en plaint à personne et ne l'a avoué que plus tard.

Le jeudi 13 décembre, quatrième injection, également de 2 centimètres cubes; rien de notable.

Le vendredi et le samedi, la malade reçoit une injection de 3 centimètres cubes.

Elle n'accuse rien de spécial; bien que, plus tard, elle nous déclare avoir éprouvé pendant ces deux jours, à diverses reprises, une sensation vertigineuse mal définie.

Le dimanche, pas d'injection. Or, au moment du dîner, l'état vertigineux apparaît, avec céphalée intense, courbature, frissons, fièvre à 39 degrés et vomissements. En même temps, le corps se couvre de plaques rouges erratiques et fugaces, dont le centre pâlisait rapidement. Ces élevures déterminent une sensation de prurit intense.

Le lendemain, tout était fini quant à l'exanthème.

La fièvre était tombée dès le lundi, mais un symptôme

important avait été constaté; il persista pendant quatre jours. C'était une albuminurie très marquée dans les deux premiers jours.

A ce moment donc, 17 décembre, la malade, par doses fractionnées et progressivement accrues, avait reçu 12 centimètres cubes de sérum.

Les accidents observés étaient prévus, ou du moins en avait-on énoncé la possibilité; ils furent tout superficiels et passagers; néanmoins, le chef de service demanda qu'on suspendit le traitement par les injections, au grand désappointement de la malade, car, en ce septénaire, voici ce qui s'était passé :

Les surfaces ulcérées, jusque-là inertes sous le Vigo, étaient devenues bourgeonnantes; il y avait un liséré de cicatrisation manifeste, et, dès le samedi, la mensuration faisait reconnaître, sur la plus large plaque d'ulcération, une diminution de plus de 1 millimètre, en bordure.

La malade ne fut soumise à aucun traitement interne.

Dans la suite, on se contente de recouvrir, comme par le passé, les plaies de bandelettes de Vigo, et, en quelques jours, les progrès de la cicatrisation se firent avec une telle rapidité, qu'au bout d'un mois, jour pour jour, la cicatrisation était presque complète.

Ajoutons que l'état général de la malade est excellent, s'il n'était à craindre de charger le tableau, on pourrait dire que la malade, qui a engraisié, déclare sentir une amélioration notable de son état général.

En résumé : ulcérations consécutives à des gommés, sans nulle tendance à la cicatrisation spontanée; influence nulle du traitement spécifique, *statu quo* pendant six mois, au moins.

Six injections de sérum.

10 décembre, une injection de 1 centimètre cube

11

1

12 décembre, une injection de 2 centimètres cubes

13 — — — 2 —

14 — — — 3 —

15 — — — 3 —

Le 16, urticaire fébrile, avec symptômes généraux.

A partir du 14, tendance à la cicatrisation qui, le 10 janvier 1895, est presque complète.

Amélioration remarquable de l'état général.

A la séance de la Société de Biologie du 6 avril 1895, M. Richet signalait un autre résultat favorable pour le traitement de la syphilis tertiaire.

Cette observation extrêmement nette reproduit d'une manière saisissante l'observation prise par M. Triboulet que nous venons de reproduire.

En quatre semaines, trois gommés ulcérées, dont l'une avait des dimensions beaucoup plus grandes qu'une pièce de 5 francs, et qui avaient résisté pendant trois mois et demi au traitement mercuriel, ont été cicatrisées.

Le sérum qui avait été employé a été préparé comme celui qui a servi dans l'observation précédente; c'est le sérum d'un âne qui avait reçu, 54 jours auparavant, une injection de 20 centimètres cubes du sang d'un individu en pleine évolution syphilitique (période secondaire, plaques muqueuses, roséole).

MM. Richet et Héricourt faisaient, dans cette même note, remarquer un fait intéressant : c'est que l'injection de sang humain syphilitique à l'animal datait de 54 jours et que le sérum de l'animal injecté a paru cependant garder son activité.

Avec ce même sérum, qui leur fut fourni par MM. Richet

et Héricourt, MM. A. Blum et Alb. Mouchet injectaient la malade suivante, atteinte d'ulcérations gommeuses de la jambe.

OBSERVATION

DE MM. A. BLUM ET ALB. MOUCHET

La nommée S..., Marie, âgée de 22 ans, entre à l'hôpital Saint-Antoine, dans le service de M. Blum, salle Lisfranc, le 28 février 1895, pour des ulcérations gommeuses de la jambe droite, qui durent depuis trois mois et demi, et qui ont résisté au traitement jusque-là institué.

Rien de particulier dans ses antécédents héréditaires. Elle ne paraît pas avoir présenté d'accidents strumeux dans l'enfance. A 8 ans, elle aurait gardé le lit deux mois pour « enflure des deux jambes ». Règlée à l'âge de 16 ans, elle ne l'a jamais été régulièrement depuis. A l'âge de 18 ans, elle a eu une première attaque de rhumatisme articulaire aigu, une seconde à l'âge de 20 ans. C'est après cette seconde attaque que notre malade a eu la syphilis. Elle ne s'en est aperçue qu'à l'occasion d'une éruption sur tout le corps. Presque en même temps, elle a vu apparaître sur les deux jambes et sur l'avant-bras gauche des tumeurs arrondies, qui ont fait place à des ulcérations assez étendues, dont la cicatrisation a demandé trois mois, avec des applications locales d'emplâtre de Vigo et un traitement interne syphilitique. Pas d'accidents généraux, pas de fièvre, ni de céphalée, mais léger amaigrissement.

Plus tard, à une époque que la malade ne peut préciser, sont apparues, sur d'autres parties du corps, de nouvelles ulcérations, dont on voit encore nettement les cicatrices arrondies et luisantes. Ces cicatrices, dont l'étendue dépasse en maints endroits la superficie d'une pièce de cinq francs,

s'observent sur l'abdomen, dans le dos et dans la région lombaire.

A son entrée dans le service, le 28 février 1895, la malade présente de nouvelles ulcérations sur la face interne de la jambe droite, qui n'ont pas cicatrisé depuis trois mois et demi. Elle dit avoir suivi pendant un certain temps, qui a dû être assez court, il est vrai, un traitement interne au sirop de Gilbert; les ulcérations ont été pansées avec l'emplâtre de Vigo. La cicatrisation n'a pas fait un pas. Nous constatons, sur la face interne de la jambe droite, trois ulcérations taillées à pic, assez superficielles, de coloration jambonnée; la supérieure, ovale, présente une dimension de 5 centimètres en longueur sur 3 centimètres de largeur; la moyenne est très petite; l'inférieure a la superficie d'une pièce de cinquante centimes. Les ganglions inguinaux sont légèrement engorgés. La malade a, du reste, quelques plaques muqueuses vulvaires et périanales, que nous cautérisons, dans la suite, au nitrate d'argent.

En aucun point du corps, nous ne constatons de lésion syphilitique en voie d'évolution. Le système ganglionnaire n'est pas touché ailleurs qu'à l'aîne. Les os n'offrent aucune altération : Pas d'alcoolisme, ni de paludisme. Fonctions digestives intactes; urines normales.

Les ulcérations sont pansées régulièrement, tous les trois jours, avec un simple pansement à la gaze iodoformée; *aucun traitement interne n'est institué*; jusqu'au 5 mars, date du début de la thérapeutique sérothérapique, nous ne remarquons point de changement dans l'aspect des ulcérations.

Le 5 mars, la sérothérapie commence à être instituée avec le sérum d'âne (54 jours) que nous fournissent MM. Richet et Héricourt.

Pendant neuf jours, du 5 au 14 mars inclusivement, nous injectons quotidiennement à la malade, dans le tissu sous-

cutané de la région trochantérienne, une dose de 2 centimètres cubes de ce sérum. Nous n'avons point constaté, pendant tout ce temps, la moindre réaction locale ou générale, pas la moindre élévation de température. La malade n'a souffert ni pendant les injections ni après.

Dès la quatrième injection, l'aspect de l'ulcération s'était considérablement modifié; elle était recouverte de petits bourgeons charnus d'une belle coloration rouge et entourée d'un mince liseré cicatriciel de bon augure.

Le 14, l'ulcération moyenne a disparu, l'inférieure est presque complètement cicatrisée; quant à la supérieure, considérablement réduite, elle n'a plus que 3 centimètres de long sur 2 cent. 5 de large.

Le 15, le sérum manquant, nous ne faisons pas d'injection.

Le 16, nouvelle injection, toujours de 2 centimètres cubes. Devant l'apparition d'un urticaire assez prononcé sur les deux cuisses et les deux coudes, nous cessons les injections, pour ne les reprendre que le 21 mars. L'ulcération inférieure est cicatrisée.

Deux injections encore; une le 22 mars et une le 23; ce sont les deux dernières.

Le 26 mars, la grande ulcération, la seule qui persiste, n'a plus que la superficie d'une pièce de 1 franc.

Le 3 avril, elle est punctiforme. Les plaques muqueuses vulvaires ont également disparu. La malade quitte le service le 4 avril, complètement guérie, après avoir reçu 13 injections (de 2 centimètres cubes chacune) de sérum antisyphilitique.

En résumé, pendant trois mois et demi, jusqu'au 5 mars, pas de changement dans les gommées ulcérées, malgré un traitement mercuriel général et local.

Du 5 mars au 23 mars, sans traitement mercuriel, 13 injections de sérum antisyphilitique, représentant environ 25 cen-

timètres cubes de sérum; guérison complète le 3 avril (4 semaines) et cicatrisation intégrale.

A ces observations déjà publiées, nous allons ajouter deux observations encore inédites, une que nous devons à l'amabilité de M. le D^r Triboulet, et une autre que nous avons recueillie tout récemment à l'hôpital Ricord, dans le service de M. le D^r Mauriac.

OBSERVATION DUE A M. LE D^r TRIBOULET

HOPITAL RICORD, SALLE 9, LIT N° 20. — SERVICE DE
M. LE DOCTEUR MAURIAC.

Il s'agit d'un homme de moyenne constitution, sans accidents morbides, qui a pris la syphilis en novembre 1894.

Chancre du fourreau; paraphimosis opéré par M. Balzert. Le malade sort se croyant guéri.

Au bout de quelque temps apparaît la roséole. Il vient à la consultation; on lui donne des pilules de protoïodure.

En raison du manque de précaution, il est atteint de stomatite mercurielle pour laquelle, au début de février, il entre dans le service. Traitement : chlorate de potasse. Il sort amélioré.

Il y a un mois, au début de mars, récurrence de stomatite mercurielle, et, de plus, état fissuré et fendillé de la langue, de plus en plus accentué et pénible; abandon du traitement par les pilules.

Il entre le 5 avril, portant des traces de roséole au déclin, avec adénopathie inguinale double, sous forme de ganglions isolés.

L'examen de la bouche est des plus intéressants : ce qui frappe tout d'abord, c'est la gêne fonctionnelle de la langue;

le malade parle avec difficulté et est réduit à prendre des aliments quasi liquides.

L'organe est non seulement fendillé, mais fissuré; il existe deux longs et profonds sillons antéro-postérieurs : un sur le bord droit, un autre sur la ligne médiane; celui du milieu a bien 4 millimètres de profondeur, et celui du bord droit semble prêt à détacher une languette de l'organe. En outre, sur les bords, il y a tout autour de la langue de petites incisions verticales çà et là.

Ce qui frappe plus encore que cet aspect extérieur, c'est la consistance de l'organe, qui est dur et rigide, et dans lequel on distingue, dans les deux tiers postérieurs, deux ou trois trainées d'infiltration parallèles, et qui présente en outre, dans le tiers antérieur, à 2 centimètres de la pointe de la langue, un disque d'infiltration presque aussi large qu'une pièce de un franc et intéressant toute l'épaisseur de l'organe.

Muqueuse relativement saine, sans plaques muqueuses, sauf au niveau du bord labial inférieur et supérieur, où siègent deux petites plaques opalines caractéristiques.

Le diagnostic suivant fut porté : il s'agissait, chez un sujet n'ayant que cinq mois de syphilis, d'une glossite tertiaire, d'une infiltration scléro-gommeuse de la langue, d'un syphilome en nappe.

Ce malade, mal soigné en ville, mais ayant pris à deux reprises du mercure et une fois de l'iodure pendant quinze jours, inutilement d'ailleurs, avait été contraint de cesser tout traitement en raison de sa stomatite, depuis les premiers jours de mars, et dans ces conditions l'état de sa bouche était très grave.

Entré le 5 avril, pendant huit jours, il fut soumis au seul emploi de gargarismes au chlorate de potasse.

C'est le 13 avril que nous avons commencé le traitement.

13 avril. — Première injection de 5 centimètres cubes.

16 avril. — Peut-être un peu plus de souplesse dans la langue, amélioration des plaques muqueuses labiales.

Deuxième injection. — 7 centimètres cubes.

19 avril. — Troisième injection. — 6 centimètres cubes, fièvre, température 39° avec réaction locale, placards diffus de la région abdominale sans infiltration.

22 avril. — Réaction générale intense. Urticaire généralisé. Amélioration très notable de la langue; les fissures sont comblées et le gros module antérieur est résorbé, sauf en un tout petit point (du volume d'un petit pois) qui reste induré.

25 avril. — Souplesse, pour ainsi dire parfaite, de la langue.

État général de débilitation avec prostration totale des forces. Température : 38°.

27 avril. — Amélioration presque complète de l'état général. Température : 37°. *Langue indolente, bien humide, de couleur normale, ne présente plus de fissures. Le noyau d'induration a totalement disparu.* La langue, en son milieu comme sur les bords, est devenue d'une souplesse parfaite.

Le malade avait reçu 18 centimètres cubes de sérum en trois injections.

OBSERVATION PERSONNELLE

Gommes ulcérées de la face interne de la jambe gauche.

Emile M..., 23 ans. Constitution robuste. Chancre induré

de la lèvre supérieure en octobre 1895. En décembre, plaques muqueuses de la bouche et de l'anus.

Le malade entre à l'hôpital Ricord, service de M. le docteur Mauriac, salle 10, lit n° 5, le 24 janvier 1896.

A son entrée le malade présente trois gommès ulcérées de la face interne de la jambe gauche; les deux supérieures de la dimension d'une pièce de cinq francs, l'autre grande comme une pièce de deux francs.

Dès son entrée, le malade est soumis au traitement mixte :

Biiodure d'hydrargyre.	2 centigrammes.
Iodure de potassium.	2 grammes.

Au bout de six jours, le traitement est devenu impossible. Le malade ne peut supporter son traitement. A peine a-t-il pris sa solution qu'il la vomit.

L'aspect des gommès est toujours le même, pas de tendance à la cicatrisation.

M. Mauriac veut bien nous confier ce malade pour le soumettre au traitement des injections de sérum antisyphilitique, le 4 février.

On suspend tout traitement et nous attendons jusqu'au 11 février pour faire la première injection de 2 centimètres cubes.

13 février. — On peut voir une tendance très marquée des gommès à se cicatiser.

Deuxième injection de deux centimètres cubes.

15 février. — Troisième injection; les gommès qui étaient restées deux mois sans se cicatiser, sont presque guéries.

Enfin, le 17 février, nous faisons la quatrième et dernière injection, et le 21, les gommès étaient complètement guéries.

Le malade avait reçu seulement huit centimètres cubes de sérum en quatre injections ; nous n'avons observé aucun accident local ni général.

Nous avons revu, depuis sa sortie de l'hôpital, ce malade. Le 14 mai, il venait nous trouver ; les deux gommes de la face interne de la jambe s'étaient de nouveau ulcérées. Les ulcérations étaient de la dimension d'une pièce de 2 francs environ.

Cette fois, nous essayons de lui donner le sérum par la voie stomacale. Nous devons dire que le malade n'a jamais pris ni mercure ni iodure, depuis que nous l'avons soumis aux injections de sérum à l'hôpital Ricord pour la première fois.

Cet homme prend, pendant quatre jours consécutifs, de deux à trois centimètres cubes de sérum tous les jours.

Le 22 mai, il vient nous revoir, les ulcérations étaient complètement cicatrisées.

Nous avons tenu à donner ce résultat extraordinaire ; il nous a semblé que le sérum ainsi administré avait agi sur ce malade plus activement ; d'autres essais seront nécessaires pour mieux établir ce fait, qui avait d'ailleurs été constaté par MM. Richet et Héricourt dans un cas de cancer de l'estomac, soigné par M. Hallopeau.

Deux ou trois centimètres cubes de sérum anticancéreux, fourni par le laboratoire de physiologie, pris tous les jours pendant quelque temps, avaient amené la disparition à peu près complète de la tumeur.

Nous ne voulons pas terminer ce paragraphe sur le traitement de la syphilis tertiaire par les injections de sérum, sans faire connaître une observation que nous devons à notre maître M. Richet.

Cette observation a été reconstituée de mémoire par M. Richet lui-même, qui avait vu le malade avant et après le traitement.

Il s'agit d'un homme de 30 ans environ.

Ce malade, entré dans un service de médecine à l'hôpital Cochin pour une affection syphilitique tertiaire ayant déterminé de l'aphasie, de l'hémiplégie droite beaucoup plus accusée pour le membre supérieur que pour le membre inférieur, avait en même temps une ostéite crânienne. Il est pris d'un phlegmon anthracoïde du cou et passe, pour ce phlegmon, dans le service de M. Terrier.

Une fois son anthrax guéri, on fait à ce malade des injections de sérum antisyphilitique, et dans l'espace de quinze jours le mouvement revient, le malade peut se promener dans la salle, prendre des objets dans sa main, parler, écrire. Nous devons noter que ce malade suivait le traitement mercuriel et ioduré depuis plus de trois mois et qu'il n'avait obtenu aucune amélioration.

Grâce aux injections de sérum, la guérison fut à peu près complète en quelques jours.

Il continue à avoir des attaques légères d'épilepsie jacksonnienne, que les injections de sérum ne parviennent pas à améliorer. Nous ignorons ce que le malade est devenu depuis.

III. — Sérothérapie à l'aide de sang ou de sérum d'animaux immunisés, chez des tabétiques ayant eu la syphilis.

L'idée d'une application du traitement sérothérapique de la syphilis à cette affection parasymphilitique : le tabès, est encore à l'honneur de M. Héricourt.

Dans la séance du 12 janvier 1895 de la Société de Biologie, MM. Ch. Richet et Héricourt communiquaient la première observation d'un tel mode de traitement. Nous reproduisons textuellement cette observation. Il s'agit d'un cas de tabès au début.

OBSERVATION DE M. HÉRICOURT

Dans cette observation, qui est encore à son début, il s'agit d'une femme de cinquante ans qui a reçu la syphilis de son mari, il y a une vingtaine d'années. La maladie a suivi son évolution normale pendant les premières années, avec production de roséole, plaques muqueuses, chute des cheveux, etc. Puis, il y a une dizaine d'années, des troubles nerveux variés ont apparu, parmi lesquels cependant prédominaient des crises gastralgiques, des céphalées nocturnes et des douleurs ostéocopes. En même temps s'établissait un état général neurasthénique.

Cet état est allé s'aggravant jusqu'à ce jour, pendant que, il y a deux ans, la malade faisait une iritis syphilitique et voyait s'ajouter aux troubles précédents des troubles d'incoordination dans la marche.

A plusieurs reprises, le traitement spécifique a été essayé sans aucun résultat appréciable. De même, il y a deux ans, une série d'injection de liquide Brown-Sequard ont été faites sans succès.

Au moment d'un récent examen, fait, il y a quelques semaines, la malade se plaint de gastralgie constante avec vomissements survenant presque tous les jours et avec douleurs en ceinture, de douleurs fulgurantes dans les membres inférieurs, de douleurs rhumatoïdes dans les épaules, de céphalée nocturne siégeant surtout à l'occiput, de sensibilité de la région rachidienne dorso-cervicale, et d'incoordination dans les mouvements de la marche, avec vertige. Enfin, les réflexes rotuliens ont disparu.

Le traitement sérothérapique est alors commencé, et en huit jours la malade reçoit, en trois injections, 6 centimètres cubes de sérum préparé comme il a été dit plus haut.

A la suite de ces premières injections, qui vont être continuées, la céphalée nocturne, les douleurs gastralgiques, les vomissements et les douleurs fulgurantes des membres inférieurs avaient disparu, et les douleurs occipitales s'étaient amendées au point de fixer à peine maintenant l'attention de la malade.

Il nous a paru que cette rapide amélioration était assez frappante pour être mentionnée, en ce sens surtout qu'elle marque une indication du traitement sérothérapique de la syphilis, dans les cas de tabès survenant en terrain syphilitique.

Trois mois après la communication de cette observation, MM. Richet et Héricourt faisaient savoir à la séance de la Société de Biologie du 6 avril 1895, que l'amélioration survenue chez cette malade s'était maintenue et avait même progressé.

M. le Dr Langlois, chef du laboratoire de physiologie à la Faculté de Médecine, a eu la bienveillance de nous donner une seconde observation de tabès au début, traité aussi par la méthode sérothérapique de la syphilis.

Eugénie B..., 33 ans.

Antécédents héréditaires nuls.

A contracté la syphilis à l'âge de 23 ans. Roséole assez intense, plaques muqueuses qui ont duré, avec des intermittences, pendant quatre ans.

Traitement mercuriel et ioduré suivi très irrégulièrement.

Interruption de tout traitement de 1888 à 1895.

Pendant toute cette période, excès alcooliques et vénériens ; état général assez bon, pneumonie légère en 1894.

Foie congestionné, région hépatique douloureuse, toux opiniâtre sèche, submatité légère au sommet droit, congestion à la base du poumon droit.

Prend à cette époque, en 1894, de l'huile de foie de morue, de l'iodure de potassium.

En septembre 1895, la malade a des céphalées nocturnes très violentes, des douleurs en ceinture, des douleurs fulgurantes.

Les réflexes rotuliens sont diminués; on observe le signe de Romberg.

L'appareil oculaire est sain.

On ordonne alors des frictions mercurielles qui sont faites très irrégulièrement; la malade n'en fit que cinq ou six. L'iodure de potassium, qui avait été prescrit en même temps, ne fut pas supporté par l'estomac.

On fait en même temps des injections de sérum antisyphilitique; dans cinq semaines, la malade reçoit 45 centimètres cubes de sérum en 13 injections.

Après cette durée de traitement, tous les signes qui faisaient craindre un tabès au début, avaient disparu; les douleurs fulgurantes, après la cinquième injection, et successivement tous les signes que nous avions constatés se sont amendés.

L'état général lui-même s'était sensiblement amélioré, et sans que la malade se soit pesée, on peut affirmer qu'il y avait eu augmentation de poids.

Depuis cette époque, l'état général s'est maintenu, sauf quelques troubles gastriques, une intolérance complète pour l'iodure de potassium, qui avait été donné de nouveau après la cessation du traitement sérothérapique.

De notre côté, pendant cette année scolaire, nous avons eu l'occasion d'essayer ce même mode de traitement dans le service de M. Fournier, à l'hôpital Saint-Louis.

Mais les malades que M. Fournier nous fit l'honneur de nous confier, avec sa bienveillance habituelle, étaient arrivés à la période ultime du tabès, de sorte qu'il était à présumer,

même avant de commencer le traitement sérothérapique, que nous n'avions pas à espérer une amélioration notable comme celle que MM. Héricourt et Langlois avaient observé chez leurs malades.

Deux femmes et deux hommes ont subi le traitement ; tous l'ont très bien supporté, et chez tous nous avons obtenu un seul et même résultat : la disparition des douleurs fulgurantes.



III

Essais thérapeutiques contre la Syphilis avec le sang ou le sérum d'un animal ayant reçu des injections de divers produits syphi- litiques (chancres, plaques mu- queuses, papules géantes, etc.)

MM. Gilbert et L. Fournier, pour immuniser les animaux, eurent non seulement l'idée de leur injecter du sang de syphilitiques, mais aussi divers produits syphilitiques, se basant en cela sur la contagiosité du chancre infectant et des éléments éruptifs de la période secondaire.

Dans le chapitre précédent, nous avons parlé des expériences qu'ils avaient faites avec du sérum d'animaux ayant reçu du sang de syphilitique. Nous allons, ici, exposer les essais qu'ils ont faits avec :

1° Le sérum d'une chèvre ayant reçu, en deux mois, neuf chancres syphilitiques, qui lui ont été insérés sous la peau ;

2° Le sérum d'un chien ayant reçu, en moins de trois mois, quatre chancres, deux papules et, en quatre fois, 120 grammes de sang, dont 70 dans le péritoine.

Ainsi que le démontrent les observations de ces auteurs, ces différents sérums ont une valeur à peu près égale. Nous allons donner, en les classant, les observations qu'ils ont fait connaître dans leur intéressant article de la *Semaine médi-*

cale (Essais de Sérothérapie dans la syphilis), page 181, 1895.

MM. Gilbert et L. Fournier désignèrent ces sérums en les numérotant Sérum I, Sérum II, Sérum III.

Nous n'avons ici à nous occuper que du sérum II et du sérum III.

1° Avec le sérum II, ils traitèrent d'abord un homme présentant un chancre induré du sillon balano-préputial, et un chancre induré du méat, une roséole généralisée, quelques papules généralisées, une adénopathie inguinale et cervicale volumineuse, une céphalalgie intense et continuelle. Deux injections de sérum II, de 9 centimètres cubes chacune, à cinq jours d'intervalle, amenèrent rapidement la cicatrisation des chancres, une diminution notable de la roséole et de l'adénopathie, la disparition des éléments papuleux et de la céphalalgie, enfin une grande amélioration de l'état général. Ce malade avait déjà subi un traitement mercuriel pendant une dizaine de jours, deux mois auparavant.

Chez un autre malade, malgré l'injection de 16 centimètres cubes de sérum II, en deux fois et à cinq jours d'intervalle, l'effet du traitement, loin d'être favorable comme dans le cas précédent, fut au contraire à peu près nul. On observa cependant la disparition complète de la céphalalgie et de douleurs osseuses et articulaires assez intenses; mais une roséole généralisée à plaques saillantes persista.

A un troisième syphilitique, qui présentait depuis deux mois environ une roséole peu intense, des plaques érosives confluentes des bourses et de la face inférieure de la verge, et des plaques muqueuses buccales, on injecta 8 centimètres cubes de sérum II en une seule injection. Huit jours après, tout avait disparu.

En terminant leur article, ces auteurs nous parlent d'un syphilitique présentant des syphilides psoriasiformes, circi-

nées, qui semblent se modifier sous l'influence de deux injections de 6 centimètres cubes chacune du Sérum II.

2° Avec le sérum III, MM. Gilbert et Fournier, traitèrent d'abord une femme, qui n'avait retiré aucune amélioration appréciable, aucune diminution notable dans l'intensité d'une éruption roséolique et papuleuse généralisée, d'un traitement spécifique administré pendant un mois environ. Pendant le cours même du traitement se produisaient, par poussées, de nouveaux éléments papuleux.

Il y avait, en outre, une adénopathie volumineuse, des plaques muqueuses amygdaliennes, de l'alopécie. On fit alors à la malade, après avoir interrompu le traitement spécifique, une injection de 4 centimètres cubes de sérum III; quarante-huit heures après la roséole avait presque complètement disparu, et les éléments papuleux s'étaient affaissés. Cette brusque modification dans l'allure de la syphilis, écrivent ces auteurs, étonna profondément ceux qui furent à même de la constater. Malheureusement la malade n'accepta pas d'autres injections. Un mois après, elle avait de nouvelles poussées papuleuses, malgré le traitement mercuriel auquel elle avait été de nouveau soumise.

Un homme, porteur d'un chancre géant du scrotum, d'une roséole et de quelques papules, a vu son chancre se cicatriser, les papules s'affaïsser et la roséole disparaître complètement après l'injection en quatre fois et dans l'espace de six jours, de 10 centimètres cubes de sérum III. La roséole s'était effacée d'abord au niveau de la partie latérale droite de l'abdomen, dans la région où le sérum était injecté.

Chez un troisième syphilitique, une roséole généralisée, des plaques érosives des bourses, des papules végétantes du sillon génito-crural, des plaques muqueuses buccales et anales, une céphalalgie intense disparurent rapidement à la suite de deux injections de sérum III. L'adénopathie ingui-

nale, assez volumineuse, avait beaucoup diminué. Cet homme avait reçu 14 centimètres cubes de sérum.

Enfin le sérum III fut encore employé chez un malade syphilitique depuis cinq ans. Cet homme était atteint de gommées ulcérées nombreuses et profondes, ayant débuté un an auparavant ; il n'avait suivi aucun traitement depuis les premiers accidents. Il reçut en deux injections, à trois jours d'intervalle, 9 centimètres cubes de sérum III ; quelques jours après, les ulcérations commençaient à bourgeonner : la cicatrisation fut assez rapide. Il faut dire, il est vrai, ajoutent ces auteurs, que le repos, les soins de propreté, les pansements boriqués que ce malade trouva à l'hôpital, contribuèrent sans doute pour une large part à la guérison de ces ulcérations.



Essais thérapeutiques contre la Syphilis avec le sang ou le sérum d'individus syphilitiques

L'idée première d'une telle thérapeutique dans la syphilis appartient à M. Celso Pellizari, de Pise. Il l'exposa brièvement au congrès international dermatologique de Vienne en 1892, sous ce titre : *Tentativi di attenuazione della sifilide; concetto informativo* (1).

Dans une nouvelle communication faite, le 4 avril 1894, au congrès international de médecine de Rome, M. Pellizari est revenu sur son premier mémoire, a donné les raisons qui l'ont conduit à employer ce mode de sérothérapie dans la syphilis, ses modes de préparation et d'emploi du sérum, les effets locaux qu'il a observés, et les effets curatifs qu'il a obtenus.

Nous allons donner textuellement le mémoire de M. Pellizari, parceque ses tentatives sont ingénieusement conçues et appliquées, renvoyant pour le mémoire de 1892 au journal déjà cité, ou à *la Chronique médicale* du 1^{er} mars 1895, où on en trouvera un très bon résumé, dans un article de M. Mauriac : *La Sérothérapie dans le traitement de la Syphilis*.

(1) Voir *Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle*, 1892, pages 333 et 335.

« Au congrès dermatologique international de Vienne, en septembre 1892, dit M. Pellizari, j'exposai les raisons qui m'avaient conduit à considérer comme probable, chez les syphilitiques, une espèce d'antagonisme entre l'élément virulent et les produits chimiques de la maladie.

« Me basant sur les divers modes et sur les degrés de « réfractariat » que nous a révélés l'histoire naturelle de la syphilis, j'exposai comment j'étais arrivé à la conviction que, dans le sérum du sang des malades déjà arrivés à la période des manifestations générales, on devait trouver, à de certains moments déterminés, les produits susdits avec lesquels il devait être possible de tenter artificiellement ce que nous voyons survenir naturellement.

« Ayant exposé ainsi en termes généraux le plan et le concept de mes tentatives de sérothérapie, je laissai seulement entrevoir une partie du programme que je me proposais de suivre. Aujourd'hui, j'ai l'intention d'exposer plus clairement ma théorie et de rapporter en abrégé les résultats immédiats et éloignés que semble m'avoir donnés une première série d'injections.

« Parlant à cette époque des produits chimiques, je l'ai fait en termes vagues, et la raison en est facile à comprendre, si l'on veut bien réfléchir que toutes mes recherches ont été limitées uniquement au champ de la clinique. De toute façon, c'est ce dernier point que je dois tout d'abord élucider ici.

« Si l'on admet l'existence de produits toxiques en plus ou moins grande quantité aux différentes périodes de la syphilis, la première demande que l'on peut se faire est la suivante : savoir si c'est l'agent virulent lui-même qui les produit, ou si ce sont les tissus morbides qui se chargent de cette préparation ?

« Il est impossible d'éclairer cette question quand on ne dispose pas d'un virus cultivable. Par bonheur cependant,

pour le moment, cette ignorance n'a pas grande importance pour les tentatives que nous voulons faire.

« Mais nous avons un autre problème plus important à prendre en considération : étant admis que les substances toxiques se produisent par un travail biochimique qui s'accomplit dans les foyers virulents, est-ce que ce sont elles qui exercent ensuite une action antagoniste contre l'élément virulent, ou ne serait-ce pas plutôt l'organisme qui répondrait en produisant d'autres substances, les antitoxines destinées à neutraliser les premières ? Les faits dans lesquels le sérum a déterminé, grâce aux échanges placentaires entre la mère et l'enfant un état réfractaire, plus ou moins prononcé pour l'un ou pour l'autre, peuvent s'expliquer aussi bien avec la première qu'avec la deuxième supposition.

« Au contraire, les cas de syphilis maligne, où se montre avec évidence la coïncidence des phénomènes graves virulents et des phénomènes d'intoxication arrivés au plus haut degré, rendent plus admissible la seconde hypothèse. Ce serait, en effet, l'insuffisance de production des antitoxines qui expliquerait le mieux la marche de ces formes malignes.

« Ce fut cette idée préconçue d'un antagonisme réel existant entre les substances antitoxiques élaborées par l'organisme et le virus, qui m'induisit à faire ma première tentative en prenant le sérum d'un individu au moment où, sous l'influence de la cure spécifique, il était guéri de ses manifestations et se trouvait dans de bonnes conditions d'état général.

« J'injectai ce sérum à un sujet chez lequel, en dépit de la cure iodomercurielle, je voyais les récidives se répéter à peu de distance et de plus en plus graves. Je voulais lui fournir des matériaux que je le supposais incapable d'élaborer en quantité suffisante.

« Une autre question, non moins importante pour moi, était

la suivante : les produits chimiques (toxines ou antitoxines) attaquaient-ils l'agent virulent ou disposaient-ils seulement de la propriété de conférer aux tissus une résistance plus grande contre les futures attaques possibles du virus ? Franchement, c'est à cette seconde hypothèse que je me rattachai pour des raisons déduites de cette même histoire naturelle de la syphilis, et à cause de faits analogues, que chacun peut aisément supposer, et que je laisse de côté pour faire court : voilà pourquoi, après avoir commencé par expérimenter sur un cas de syphilis maligne, je pris le parti de répéter mes essais sur une plus large échelle chez les malades ne présentant que le syphilome primitif (accident initial). Il me semblait plus facile de produire une simple vaccination qu'une véritable et propre action curative. J'abandonnai donc mes essais sur la syphilis grave, dont une raison d'humanité me détournait encore : car la responsabilité me pesait de soumettre à une méthode parfaitement logique, mais non encore sanctionnée par l'expérience, des malades en grand danger. Je savais que par des artifices que l'expérience nous enseigne (changement des doses, des modes d'administration du remède, interruption), on peut réussir à obtenir au moins des trêves au cours de ces graves processus; je ne me sentais pas le courage d'en priver ces malades pour pousser à fond mon expérience avec la plus grande rigueur et il me devenait impossible d'en tirer des déductions parfaitement scientifiques. Ajouterai-je que les cas de syphilis maligne ne sont pas fréquents, et qu'à moins de vivre dans un grand centre et de disposer d'un grand matériel au moment voulu, il n'est pas facile d'avoir sous la main, en même temps, un sujet pour fournir et un sujet pour recevoir la substance antitoxique suffisamment riche. Il fallait aussi s'appliquer à ne pas employer de sérum qui contient les véritables toxines en excès. Cette éventualité n'avait

plus la même importance à mes yeux dans les cas où les malades ne portaient qu'un syphilome. Je raisonnais ainsi. Quand le syphilome primitif date de peu de temps, la production des toxines doit être assez petite, et petite aussi la réaction de l'organisme. Si à cette période j'introduis du sérum qui contienne des substances antitoxiques en certaine quantité, j'aurai atteint directement mon but, qui est d'agir le plus vite possible en immunisant les tissus non encore pénétrés par le virus. Si par aventure le sérum contenait des toxines en excès, il provoquerait plus rapide et plus énergique la réaction de l'organisme, et arriverait ainsi indirectement (et aussi un peu plus tard) au même résultat.

« Arrivant à l'application pratique, mon premier objectif devait être de choisir des malades chez lesquels le syphilome initial datât du moins de temps possible d'une part, et d'autre part de trouver des syphilitiques qui fussent dans le moment le plus opportun pour fournir la meilleure matière immunisante.

Je ne me dissimulai pas cependant que voulant choisir des malades au début du syphilome, je me heurtais à des difficultés de diagnostic souvent insurmontables, et je devais me mettre en garde contre la possibilité de transmettre à un individu seulement suspect une maladie qu'il n'eût pas. Pour cette raison je choisis tout d'abord, pour fournir le sérum, des malades de la période tardive; et bien que je fusse convaincu qu'il y eût de grandes probabilités pour que leur sang ne contint pas de germes syphilitiques doués de suffisante vitalité, persuadé d'autre part par l'immunisation placentaire que de tels germes devaient accompagner des éléments morphologiques, je ne me contentai pas de la défibrination et du filtrage simple, mais je voulus les premières fois user du filtre de d'Arsonval.

« Finalement je commençai mes expériences sur un malade

qui, n'étant pas dans ma clinique de Pise, venait tous les deux jours à Livourne. Mais il arriva que, dans les premiers jours de juillet, à l'ouverture de la saison des bains, il suspendit ses voyages et je ne pus étudier sur lui que les premiers effets: c'en était assez pour reconnaître les inconvénients de la technique employée. Je me convainquis dès lors de l'impossibilité de réaliser dans le petit centre de Pise les conditions précitées, et je résolus d'expérimenter sur des malades porteurs de syphilome primitif depuis trois, quatre semaines et plus et chez lesquels, par conséquent, le diagnostic n'offrirait plus de doute et pour lesquels il ne serait plus nécessaire d'employer tant de précautions de stérilisation. De même, et pour favoriser le nombre de mes essais, je choisis pour y puiser le sérum des malades atteints de syphilis généralisée, mais sans me préoccuper *a priori* de ce qu'ils pouvaient fournir de toxines et d'antitoxines.

« Je me proposais ainsi de faire une expérimentation brute, même au point de vue clinique, et d'en étudier les effets pour infirmer ou confirmer *a posteriori* les hypothèses que j'avais admises comme rationnelles.

« PRÉPARATION DU SERUM. — Le sang, jusqu'à présent, je l'ai demandé à la saignée. J'avais eu l'idée de recueillir le sang rétroplacentaire des femmes syphilitiques, ou même directement le sérum, que l'on peut obtenir au moyen d'un vésicatoire, mais, pour diverses raisons que je n'ai pas à dire ici, je donnai la préférence à la saignée.

« Je renonçai, après l'avoir employé sept ou huit fois, au filtre de d'Arsonval, parce que, malgré tout le soin qu'on peut mettre à l'employer, il arrive quelquefois que, par une bévue de peu d'importance, on perd une quantité de ce liquide difficile à obtenir, et plus encore parce que je n'étais

pas rassuré sur l'influence que l'énorme pression et l'acide carbonique pouvaient exercer, même éventuellement, sur des substances qu'il est logique de rapprocher des albumines ou des albuminoïdes. Je me suis donc servi, le plus souvent, de sérum séparé par la défibrination et conservé dans la glace, pour la plupart des cas dont je vais parler aujourd'hui. Plus tard je suis revenu au filtrage avec les bougies Berkfeld, conservant ensuite le sérum par petites doses en autant d'éprouvettes stérilisées et fermées à la cire d'Espagne. Toutefois, comme il m'est arrivé avec tous les systèmes d'avoir, ou le liquide tout entier, ou quelques éprouvettes contaminées par le protéus, je me suis toujours astreint à faire chaque fois l'examen microscopique, ou par culture et j'en suis encore à chercher le moyen le meilleur et le plus pratique pour effectuer cette conversation.

« MODE D'EMPLOI ET DOSE. — Jusqu'à présent, j'ai fait mes injections dans le tissu sous-cutané ; je n'ai eu à déplore aucun inconvénient ; pas un malade n'a accusé la plus petite souffrance. Dans les toutes premières injections seulement, j'employais un demi-centimètre cube de sérum, mais ensuite je les ai toutes faites de un centimètre cube. Chez quelques malades j'ai fait une injection chaque deux jours. Chez d'autres, tantôt une par jour, tantôt une en deux jours ; enfin quelques-uns reçurent pendant un certain temps deux injections par jour, et ensuite une seule journalière, ou une tous les deux jours.

« Le total du sérum injecté aux malades dont j'entends parler aujourd'hui est de 20 à 55 centimètres cubes.

« EFFETS LOCAUX. — C'est seulement à la suite des premières inoculations faites avec le sérum filtré à la manière de d'Arsonval, et conservé depuis quelques jours, qu'il m'ar-

riva un jour de provoquer chez des malades une nodosité douloureuse, avec rougeur, fièvre assez élevée et tout autre symptôme dénotant une affection septique légère. L'examen microscopique me fit reconnaître la présence du *protéus*, et c'est à la suite de cet accident que, me défiant du mode de stérilisation, je me mis à examiner mon liquide au microscope. Il m'est arrivé, par la suite, de noter ou une très légère rougeur accompagnée d'une sensation pénible, ou un infime gonflement diffus que peu d'heures suffisaient à faire disparaître, et je reconnus que les malades qui avaient fourni le sérum étaient des syphilitiques en proie à des accidents du type suppurant. Il était logique de supposer qu'accidentellement le sérum put contenir quelques germes pyogènes. Cependant je dois dire que les recherches microscopiques les plus répétées et les tentatives de culture exécutées avec ce sérum ou avec celui que l'on pouvait tirer de la peau, au voisinage des points d'injection, ne donnèrent que des résultats négatifs, et j'en conclus, en raison du décours même des accidents locaux, que ce faible pouvoir irritant du sérum pouvait tenir à la présence des produits chimiques de la supuration même.

« EFFETS GÉNÉRAUX.—Les injections de sérum pur ne produisent aucune élévation significative de la température. Certainement on a observé que les courbes montaient parfois de quelques dixièmes, mais à bien y regarder, il est facile de voir qu'elles ne sont pas en rapport avec le sérum et l'injection, mais avec la marche même de la syphilis. En manière de contrôle, je fis en même temps le traitement par le sérum, chez un malade déjà arrivé depuis quelques semaines à la période des manifestations générales, c'est-à-dire, ayant dépassé les quelques jours pendant lesquels de la fièvre peut survenir.

« Vers la fin ou la moitié de la seconde incubation et chez ce malade je ne constatai aucune élévation de température.

Le sérum paraît aussi provoquer quelques autres effets généraux. Dans quelques cas il me sembla qu'il avait facilité l'apparition précoce de douleurs indéterminées, de la céphalalgie, des arthralgies, même accompagnées d'épanchement, de l'amaigrissement et de la pâleur. Je dis qu'il m'a semblé, parce que de tels phénomènes, au cours d'une maladie comme la syphilis, peuvent survenir naturellement.

« Cependant je crois que cela est probable, parce que ces phénomènes étaient disproportionnés avec l'intensité de la forme virulente observée, parce qu'ils ont paru en même temps chez des malades soumis aux mêmes injections, et parce qu'ils se caractérisent souvent par des formes d'une modalité peu fréquemment observée, telle que la sternalgie. Chez deux malades je notai un phénomène plus caractéristique : un jour je rencontrai dans leur urine une faible quantité d'albumine ; or ils n'en avaient pas eu auparavant, et elle disparut dès la cessation des injections.

« L'examen de toutes ces particularités, mises en regard du tableau symptomatique des malades fournisseurs du sérum, me fit reconnaître qu'elles se montraient de préférence quand ce liquide était recueilli chez des malades ayant des manifestations en cours, pas encore arrivées à résolution, peu ou point traitées, et dont il était logique de supposer que le sérum contenait des toxines en excès. Je retiens donc comme démontré ce fait qu'à certains moments le sérum peut contenir en excès des toxines, et que, inoculé à des malades âgés chez lesquels certains phénomènes sont insignifiants, il peut les augmenter beaucoup. Inversement, le sérum que j'ai pu recueillir au moment utile, c'est-à-dire lorsque les syphilitiques que je soumettais à la saignée étaient guéris depuis quelque temps de leurs manifestations,

avaient fait une cure iodo-mercurielle non exagérée, étaient revenus à un bon état général, avec augmentation de poids, réapparition des couleurs, accroissement de l'appétit, etc., non-seulement ne donna jamais lieu à aucun phénomène d'aggravation locale, mais ne sembla en rien aggraver la symptomatologie subjective.

« EFFETS CURATIFS. — J'ai mis en pratique la *sérumthérapie* sur quinze malades. Des trois premiers, dont j'ai déjà parlé incidemment, je ne m'occuperai pas, on peut le comprendre. J'en laisse de côté deux autres affectés de syphilome primitif, et dont j'ai entrepris le traitement cette année même à Florence, c'est-à-dire depuis trop peu de temps pour en tirer des conséquences. Je dois donc faire connaître simplement les effets curatifs immédiats et éloignés observés sur des sujets dont j'ai commencé le traitement à Pise, de juillet à septembre 1892, et que j'ai pu observer depuis jusqu'à présent. Les détails complets de leurs observations et de celles des malades fournisseurs de sérum trouveront place dans le mémoire complet que je publierai sous peu dans le *Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle*.

« Aujourd'hui je me bornerai à un court résumé, et je dis immédiatement, en un seul mot, que tous mes dix malades inoculés ont eu des syphilides, *au point de vue virulent*, extrêmement légères, et quelques-unes absolument insignifiantes.

« Sur quel criterium basé-je une telle assertion ?

« 1° Sur la façon dont évolua le phénomène initial avec le cortège de ses immédiates complications ;

« 2° Sur la façon dont se développa la première manifestation des phénomènes généraux ;

« 3° Sur la façon dont se comporta par la suite la syphilis

pour provoquer les récidives des phénomènes liés à l'action locale du virus :

« 4° Sur l'étendue des conditions générales des inoculés, peu après le traitement, aussi bien que plusieurs mois après, et la considération d'autres faits qui pourraient parler en faveur de l'épuisement du pouvoir infectant.

« 1° Les chancres chez quelques malades étaient déjà suffisamment développés quand je commençai le traitement. Quelques-uns diminuèrent de volume très manifestement, d'autres enfin n'augmentèrent pas comme on aurait pu le supposer en raison du siège qu'ils occupaient. Je m'expliquerai par un exemple : sur une femme entrée à la clinique pour une blennorrhagie depuis environ un mois, apparaît un syphilome primitif sur la moitié de la nymphe droite ; peu de jours après, un second syphilome qui eut une marche abortive s'implanta au-dessous du premier près de la fourchette. Je m'attendais, comme on le voit habituellement à cette place, à voir l'accident initial amener une infiltration importante de toutes les lèvres, peut-être même un de ces états éléphantiasiques ; au contraire, l'infiltration fut minime et la résolution ne se fit pas attendre beaucoup, malgré l'absence de tout traitement local. Quand les injections furent commencées tard, après trois ou quatre semaines de durée de chancres avec une forte sclérose, la résolution est survenue malaisément.

« Je tiens à dire que les effets résolutifs immédiats sont presque nuls en cas semblable, quand on se confie à la cure iodo-mercurielle.

« Ce que j'ai déjà dit pour le chancre, je pourrai le répéter, en l'atténuant un peu peut-être, pour la lymphangite, l'engorgement satellite, et la pléiade ganglionnaire.

« 2° L'explosion des phénomènes généraux ne se fit chez

aucun de mes malades, suivant le mode classique que chacun connaît. Peut-être y eut-il, dans quelques cas, une anticipation de quelques jours pour la roséole vraie; chez la plupart, les phénomènes éruptifs parurent lentement. Chez aucun je ne vis l'éruption polymorphe typique, de taches érythémateuses et papuleuses au tronc, de papules aux organes génitaux et à la bouche, de pustules sur le cuir chevelu, etc.

« 3° Un très petit nombre de mes malades eurent la réapparition, à courte distance, de l'érythème presque toujours à type maculeux, c'est-à-dire de cette forme qui est le plus étroitement liée à la dyscrasie. Ces rechûtes ne s'accompagnèrent pas du gonflement des glandes, ni d'angine ou autres phénomènes éruptifs. Pas de formes bulleuses, pustuleuses ou tuberculeuses. Pas une papule humide, ombilicale ou interdigitale, pas d'onyxis, pas d'iritis, pas de *défluvium capillorum*. Quelques douleurs vagues, mais pas de vraie périostite précoce. Un seul malade, et c'était un scrofuleux, eut en même temps un gonflement au pied et à l'épididyme, mais avec prompte résolution. Sept malades furent exempts de papules; une femme, celle dont j'ai parlé plus haut, eut, à la grande lèvre des papules précoces mais à marche abortive. Un homme eut en même temps des papules au tronc et de l'érythème aux membres, mais fort éphémères. Plus tard, il eut des formes éruptives sur le scrotum, mais dans le point où presse le suspensor; ayant fait enlever l'instrument, je les vis disparaître en trois ou quatre jours. Un seul de mes malades, c'est le plus malheureux, et je crois connaître les raisons de cet insuccès relatif, a présenté à diverses reprises et à la distance de plusieurs mois, une brève récurrence de forme papuleuse sur la muqueuse buccale.

« 4° Les conditions de l'état général restèrent bonnes pendant la sérumthérapie qui, logiquement, aurait pu les détériorer. Elles bénéficièrent de la cessation du traitement

d'une façon peu sensible et devinrent tout à fait excellentes après douze ou dix-huit mois. Je me base moins encore sur l'examen pratiqué sur le sang des inoculés, que sur leur apparence extérieure et leur poids, que j'ai trouvé augmenté chez presque tous les malades au moment où je cessais les injections, mais qui augmenta bien davantage par la suite, puisque, aujourd'hui quelques-uns de mes malades ont gagné 6, 8 et 11 kilos.

« Relativement à la conservation ou à l'épuisement du pouvoir infectant, je ne puis donner beaucoup de renseignements. Il est certain qu'un de mes dix inoculés a infecté sa propre femme, puisqu'il est venu nous dire que, devenue enceinte, elle avait eu des manifestations humides aux organes génitaux. Plus tard, elle accoucha d'une petite fille morte peu de temps après, avec des manifestations de syphilis héréditaire. Mais je pense que l'infection devait être antérieure à la cure, car lorsque cet homme se présenta à la clinique, il se dit malade depuis un mois, pendant lequel, ignorant la gravité de son mal, il avait continué librement l'exercice de la vie conjugale. D'ailleurs, ce malade est un de ceux qui ne présentèrent jamais d'accidents humides, et il se trouve aujourd'hui dans les meilleures conditions possibles.

« Inversement, un autre de mes inoculés, ayant reçu 50 centigrammes de sérum, de la mi-juillet à la mi-décembre, malgré ma défense, prit femme en avril suivant et la rendit enceinte en juin. J'ai pu examiner la gravide au 3^e, au 6^e et au 9^e mois de la grossesse, et non seulement elle était absolument exempte de syphilis, mais se trouvait en parfaites conditions. J'ai appris qu'elle était accouchée d'une petite fille vivante qui, jusqu'à présent, ne présente aucun signe morbide.

« Pour prévenir certaines questions relatives aux cures

locales ou générales qui auraient pu être faites coïncidemment, je répondrai d'une façon catégorique en ce qui concerne la période écoulée à l'hôpital; mais, pour la suivante, je suis obligé de m'en tenir aux renseignements négatifs qu'ils m'ont donnés. En ce qui concerne les traitements locaux, j'ai toujours cherché à employer des antiseptiques qui ne fussent pas des préparations mercurielles.

« Bien que mon objectif fût, comme on l'a vu, d'immuniser les tissus encore respectés par le virus, et que je crusse possible d'associer à la sérothérapie même une cure mercurielle ou iodique, incapable à mon avis d'exercer une action immunisante, mais tout de même profitable au point de vue de la résolution des foyers spécifiques préexistants, j'aurais cependant voulu, dans ces premières expériences, faire abstraction des spécifiques ordinaires. Deux malades ont été complètement privés d'iodure et de mercure. J'ai à quatre autres donné des doses modérées d'iodure de potassium après la cure sérothérapique. Deux autres prirent le même remède quelquefois à dose très forte et seulement très peu de jours en intercalant avec des injections de sérum.

« Chez tous quatre, j'eus recours à ce médicament pour faire cesser tout de suite les phénomènes douloureux, quand il me sembla nécessaire de favoriser l'élimination des toxines en excès, et plus tard pour faciliter la résolution de la sclérose persistante à la place du chancre ou dans les ganglions inguinaux.

« Dans un cas, frappé de la trop lente résolution des phénomènes éruptifs, je suspendis les injections de sérum et je donnai, en quinze jours, 10 centigrammes de sublimé et 20 grammes d'iodure de sodium, et je revins aux injections après avoir constaté l'inutilité de cette tentative.

« Enfin chez le dixième malade (mon insuccès relatif) ayant vu que, fin décembre 1892, ses papules récidivaient,

et comme j'allais quitter Pise et ne plus le revoir, la cure classique fut installée à la clinique, avec mon autorisation, mais il ne fut pas nécessaire de la prolonger, car les accidents durèrent peu.

« Quelques malades, une fois les injections cessées, prirent, comme c'est l'habitude, des préparations ferrugineuses.

« Assurément, je sais bien, et l'on ne manquera pas de l'objecter, que mes dix inoculés auraient pu obtenir des résultats identiques en se soumettant dès le début à une cure iodo-mercurielle ou mixte, ou même en ne faisant aucun remède, et je comprends parfaitement que la présomption du succès doit s'appuyer sur des observations plus nombreuses. On m'accordera cependant qu'il nous arrive souvent de pronostiquer juste sur l'avenir de la syphilis, en nous basant sur la gravité du chancre et des phénomènes soit locaux, soit généraux ; or, j'affirme que pour les deux tiers au moins de mes malades, nous étions en droit de présager une syphilis plutôt grave. »

On ne saurait tirer de cette communication, faite le 4 avril 1894, au Congrès international de médecine à Rome, aucune conclusion décisive. Depuis, de nombreux expérimentateurs ont repris ces expériences de Pellizari.

Bonaduce a fait de son côté quelques recherches du même ordre (1). Il employa le sérum de nouveaux-nés syphilitiques héréditaires, pensant qu'il renfermait une plus grande proportion de substances vaccinantes. Il a ainsi recueilli, sur trois enfants, 35 centimètres cubes de sérum ; après avoir ajouté 100 grammes d'eau et porté le mélange à une température de 100 degrés pendant 10 minutes, il a fait douze injections à un malade récemment atteint de syphilis. Le chan-

(1) *Monatsch. für prakt. Dermat.*, 1893, août.

cre se cicatrisa, les ganglions diminuèrent de volume, et sept mois se sont écoulés sans que le malade présentât de manifestations syphilitiques. L'expérience est unique ; il est donc impossible de discuter la méthode, mais on sera forcé de reconnaître qu'elle n'est rien moins que pratique.

MM. Gilbert et L. Fournier, au début de leurs recherches, ont tenu tout d'abord à répéter l'expérience de Pellizari.

Le sérum leur fut fourni, d'une part, par un diabétique, ancien syphilitique, très sanguin et dans un état général aussi satisfaisant que possible ; et, d'un autre côté, par un ancien syphilitique ayant eu des gommès et atteint d'une obstruction de la veine cave supérieure. Ces deux malades se trouvaient à l'hôpital Tenon dans le service de M. Gilbert au mois d'octobre 1894.

Le 28 octobre entraît, dans ce même service, un malade en pleine période secondaire de la syphilis. Voici, en résumé, les accidents qu'il présentait : deux chancres infectants, l'un sur la muqueuse du prépuce, l'autre sur le fourreau de la verge, tous deux très volumineux et très indurés, datant tous deux de quarante-cinq jours ; adénopathie inguinale double, volumineuse ; éruption maculo-papuleuse généralisée, très intense au tronc ; quelques éléments sur la face, quelques-uns aussi sur les membres inférieurs ; les éléments papuleux étaient larges et assez saillants ; quelques-uns présentaient un aspect varicelliforme, d'autres étaient recouverts d'une croûte noirâtre. Rien à la gorge ni à l'anus. Céphalalgie nocturne intense, douleurs osseuses et articulaires, un peu de fièvre vespérale, anémie assez prononcée. Le malade n'avait suivi jusqu'alors aucun traitement.

Les injections de sérum furent commencées le 3 novembre ; en voici le tableau détaillé :

3 novembre, 25 centimètres cubes.

4	—	30	—
5	—	30	—
7	—	20	—
9	—	54	—
13	—	30	—
16	—	35	—
19	—	35	—
23	—	45	—

Au total 304 centimètres cubes de sérum en vingt jours.

Comme on le voit, ces auteurs avaient dépassé et largement les doses employées par Pellizzari.

Les injections étaient pratiquées, avec, toutes les précautions nécessaires, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la paroi antérieure de l'abdomen. Aucune d'elles ne fut suivie d'accidents locaux ni généraux. La température resta normale ; il n'y eut pas une seule papule d'urticaire.

Voici maintenant les effets thérapeutiques :

Le 5 novembre, la céphalalgie, les douleurs osseuses avaient disparu, le sommeil et l'appétit étaient bons, la température normale ; les chancres commençaient à se cicatriser, ils étaient simplement pansés avec de la gaze salolée.

Le 12 novembre, les chancres étaient complètement cicatrisés ; l'état général était devenu excellent et l'éruption commençait à se modifier ; les papules étaient moins saillantes, les éléments varicelliformes avaient disparu.

Au niveau de la paroi antérieure de l'abdomen, dans la région où les injections étaient pratiquées, la roséole avait disparu et les éléments papuleux, dont on avait noté exactement le siège, l'aspect, les dimensions, s'étaient complètement affaissés, ne laissant après eux qu'une macule brunâtre qui disparut un peu plus tard. Cette action locale est extrê-

mement nette, beaucoup plus nette même que celles des piquûres de sublimé à 1 centième et 1 deux centièmes que ces auteurs pratiquaient à la même époque chez d'autres syphilitiques porteurs d'éléments papuleux.

Le 25 novembre, le malade sortait de l'hôpital, ne présentant plus d'éléments papuleux; mais la roséole avait complètement disparu; elle était encore nette lorsque le malade revint se montrer sept ou huit jours plus tard.

Donc, amélioration de l'état général, disparition rapide de l'anémie, de la céphalalgie, des douleurs osseuses et articulaires; retour du sommeil et de l'appétit, amendement manifeste de l'éruption généralisée, enfin disparition totale de cette éruption dans les régions au centre desquelles les injections étaient pratiquées, tels sont les résultats certainement appréciables, mais néanmoins très insuffisants que MM. Gilbert et L. Fournier obtinrent par la méthode de Pellizari.

M. le docteur A. Vieviorowsky a, lui aussi, dans le courant de l'année 1895, soumis, à l'hôpital Alexandre, à Saint-Pétersbourg, cinq malades atteints de manifestations secondaires de la syphilis, aux injections sous-cutanées de sérum sanguin obtenu par la saignée de sujets vigoureux âgés de vingt-cinq à quarante ans, et qui se trouvaient à la période gommeuse de la syphilis.

Ce sérum était filtré à travers la bougie de Chamberland et additionné de 0,5/00 d'acide phénique. On l'injectait avec les précautions aseptiques nécessaires dans le tissu sous-cutané, au-dessous de l'angle de l'omoplate, à la dose de 4 à 20 centimètres cubes, le plus souvent à celle de 10 centimètres cubes. Le nombre total des injections a été de 21 à 23 chez chaque malade. Aucun traitement spécifique général ou local n'a été employé chez les sujets en expérience.

Les résultats observés par cet auteur ont été à peu près

ceux que MM. Gilbert et L. Fournier avaient obtenu par la même méthode sérothérapique.

Dans un long mémoire, M. Edward Cotterell, chirurgien du *Lock Hospital*, à Londres, publia, en 1895, le résultat de ses expériences, dans le traitement de la syphilis, par les injections de sérum pris à une personne ayant déjà eu la syphilis.

Voici ses conclusions :

« 1^o Dans la première période de la maladie, c'est-à-dire quand il n'y a qu'un chancre et un engorgement ganglionnaire, les injections de ce sérum amènent une guérison très rapide du chancre. L'adénite de l'aîne, en général, devient peu marquée. Les accidents de la peau et de la gorge, à cette période, sont absents ou très faiblement développés ;

« 2^o Quand le chancre n'est pas vu, et que les accidents de gorge sont développés, l'éruption sur la peau disparaît rapidement, bien plus rapidement, comme règle générale, qu'avec le traitement au mercure, mais les accidents de gorge ne disparaissent que lentement ;

« 3^o La santé générale s'améliore ;

« 4^o Le sérum d'une personne atteinte de syphilis secondaire bien marquée, semble être plus actif que celui d'un malade arrivé aux symptômes tertiaires ;

« 5^o Jusqu'à présent, je n'ai pas déterminé d'une manière exacte la quantité à injecter ; mais je me suis servi de doses de un demi à cinq centimètres cubes ».

Enfin, dans un travail sur l'hématothérapie dans la syphilis, et publié, au commencement de cette année 1896, dans la *Thérapeutische Wochenschrift*, M. Neumann expose les résultats de ses expériences avec du sérum de syphilitique tertiaire, stérilisé après refroidissement et additionné de 6 pour 1000 d'acide.

1^o Un malade de 22 ans, à la période tertiaire, reçut une

première injection de 2 centimètres cubes, dans le dos, et un demi-centimètre cube dans chaque région sous-claviculaire. Le soir, le malade éprouva une douleur assez vive aux points où avaient été faites les injections ; les jours suivants, le point dorsal devint rouge, les points claviculaires s'infiltrèrent et devinrent douloureux. La gomme de la lèvre supérieure devint très rouge et tuméfiée, et la gomme palatine donna une sécrétion abondante. Les abcès formés au niveau des points claviculaires durent être incisés.

2° Malade de 59 ans ; gomme ulcérée, serpiginieuse du dos. Injection de 6 centimètres cubes de sérum dans la périphérie de l'ulcère ; les jours suivants, céphalée et douleur à l'épaule. Tout autour de la gomme le tissu est infiltré, rouge et douloureux. Mais cette infiltration disparut au bout de quelques jours. L'ulcération commença à se cicatriser. Six mois plus tard, le même malade revint avec un nouvel ulcère siégeant aux mêmes points.

3° 150 centimètres cubes de sang d'un syphilitique tertiaire furent refroidis, puis le sérum fut recueilli dans du chloroforme.

On fit à une syphilitique, âgée de 19 ans, 15 injections de 1 centimètre cube chacune ; puis ensuite 2 injections de 10 centimètres cubes qui amenèrent une certaine amélioration ; mais les points inoculés devinrent rouges, douloureux et infiltrés. Treize jours plus tard, on injecta 30 centimètres cubes sans provoquer aucune réaction, la malade fut améliorée, mais les adénites inguinales persistaient. Quatre mois plus tard elle revint avec des plaques muqueuses nombreuses, du psoriasis plantaire et palmaire, des traces de roséole.

4° Un autre malade reçut en tout 20 centimètres cubes de sérum ; néanmoins dix semaines après le chancre, survint l'exanthème.

Friction, et injection de 10 centimètres cubes de sérum qui amena une légère élévation thermique et fut suivi d'adénopathie et de syphilides.

5° Malade de 32 ans ; injection de 20 centimètres cubes ; après trois mois, elle partit sans phénomènes de période secondaire ; mais revint deux mois plus tard avec des syphilides.

On voit, par ces quelques résultats donnés par l'auteur, qu'il n'a jamais obtenu de résultats aussi favorables que les autres.



Des ingestions de sérum sublimé

Le sérum sublimé préparé par MM. Richet et Héricourt contient du sublimé dans la proportion de 0,50 pour 100, c'est-à-dire la liqueur de Van-Swieten dédoublée, une plus grande dose de sublimé précipitant le sérum.

Les essais furent faits à l'hôpital Saint-Louis, dans le service de M. Fournier, par M. Feulard.

On fit ingérer ce sérum sublimé à la dose de une, puis deux, trois et quatre cuillerées, ce qui correspondait à une demie, une, une et demie et deux cuillerées de liqueur de Van-Swieten.

Deux malades ont été ainsi traitées.

La première, Louise M..., âgée de 31 ans, entrée le 16 mai, était atteinte d'une syphilide papulo-squameuse généralisée. Elle a commencé à prendre du sérum sublimé le 20 mai et est sortie le 20 juin, son éruption effacée. Le médicament a été donné à la dose maxima de trois cuillerées; il a été parfaitement supporté sans douleurs d'estomac; il y a eu pendant trois jours de la diarrhée vers le dixième jour du traitement. Les cuillerées de sérum étaient mises dans un verre de lait, que la malade avalait en une fois le matin. Le goût de ce sérum sublimé est très supportable, et si l'on donne de la liqueur de Van-Swieten par comparaison, les malades font une grande différence en faveur du sérum. Ainsi, cette

malade, quand on lui donnait de la liqueur de Van-Swieten par comparaison, accusait des douleurs d'estomac. Enfin, l'action nutritive du sérum s'est aussi montrée dans ce mode d'administration : pendant ce mois de traitement, la malade a gagné 2 kilogs; de 47 kil. 200 le 20 mai, son poids a passé à 49 kil. 100 le 13 juin.

La deuxième, Marcelle D..., âgée de 20 ans, est entrée le 9 juin pour une syphilide érythémato-papuleuse généralisée. On lui donne d'abord des pilules de proto-iodure; la malade se plaint de douleurs d'estomac. Le 17 juin, on suspend les pilules et on donne deux cuillerées de sérum sublimé. Son poids, ce jour-là, est de 53 kilos 100; les maux d'estomac disparaissent; le 21 juin, le sérum manquant, on le remplace par la liqueur de Van-Swieten, que la malade trouve bien plus désagréable à prendre et qui lui donne des douleurs d'estomac.

Le 24 juin, on reprend le sérum et la malade reprend quatre cuillerées d'un seul coup, le matin, dans une tasse de lait, sans accuser ni mauvais goût, ni douleur stomacale.

Nous avons tenu à rapporter ces deux observations que l'on trouvera dans la communication faite par M. Feulard à la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie, dans sa séance du 9 juillet 1891.

Elles prouvent suffisamment les avantages que l'on peut espérer d'un tel traitement, alors que l'on se trouve en présence d'un malade faible, anémié ou ayant des troubles gastro-intestinaux.



CONCLUSIONS

Nous venons d'exposer, dans ce travail, les divers modes de sérothérapie qui ont été employés dans le traitement de la syphilis ; nous avons dit les quelques essais que nous avons pu faire personnellement avec du sérum d'animaux immunisés ; essayons d'en déduire quelques conclusions générales sur la valeur de ce nouveau traitement. Voyons si l'on peut trouver à cette sérothérapie :

- 1° Des indications ;
- 2° Des contre-indications ;
- 3° Des dangers.

1° INDICATIONS. — Avant de donner les indications du traitement sérothérapique, il est bon de ne pas oublier, qu'il y a un traitement de choix, dont les résultats sont si merveilleux qu'il serait bien téméraire de lui substituer une méthode thérapeutique encore à l'étude.

En présence d'une manifestation syphilitique quelconque, c'est au traitement classique, mercure et iode, que l'on devra, bien entendu, s'adresser tout d'abord.

Mais, il est des cas où ce traitement est mal supporté ou même ne l'est pas du tout (stomatites graves, éruptions hydrargyriques, troubles gastro-intestinaux, etc.).

C'est dans ces conditions, si nous nous en rapportons aux faits qui précèdent, qu'il y aura lieu de s'adresser à la sérothérapie.

Distinguons les résultats obtenus par cette méthode thérapeutique :

1° Dans les accidents secondaires de la syphilis;

2° Dans les accidents tertiaires.

D'abord, dans la syphilis secondaire, le traitement sérothérapique semble être sans action. Les nombreux essais faits par MM. Richet et Héricourt, par M. Triboulet, que nous avons donnés dans le cours de ce travail, ne permettent pas une autre conclusion.

Mais ces résultats ont été bien différents lorsqu'il s'est agi de malades atteints de syphilis tertiaire, néoplasique.

Au point de vue des résultats obtenus par la sérothérapie, ces malades peuvent être divisés en deux catégories.

Dans une première catégorie, nous placerons les malades qui sans avoir obtenu une guérison complète, ont vu leur état général s'améliorer considérablement par les injections de sérum. Grâce à ce traitement, ces malades qui, avant, ne pouvaient supporter le traitement mercuriel et ioduré, sont arrivés à le tolérer plus tard, et ainsi ont guéri de leurs ulcérations gommeuses (observations de M. Feulard, p. 15 et 18).

Dans une seconde catégorie, nous classerons les malades dont on a pu lire les observations dans notre travail (observations de MM. Richet et Héricourt, Triboulet, Blum et Mouchet, et notre observation, p. 40).

Ces malades sont les plus nombreux et ont retiré du traitement sérothérapique une guérison rapide et complète.

En effet, des ulcérations malignes que le traitement mixte,

mercure et iodure, n'avait même pas améliorées, ont été cicatrisées en peu de temps.

Il semble donc que, dans les cas de syphilis tertiaire, néoplasique, rebelles au traitement ordinaire, la sérothérapie puisse être proposée comme la médication de choix.

De bons résultats ont été également obtenus, dans une affection parasymphilitique, le tabès. Deux malades (observations de MM. Héricourt et Langlois), soignés dès le début de cette maladie, ont vu leurs symptômes s'amender très rapidement.

CHOIX DU SÉRUM

Nous avons vu que trois variétés de sérum avaient été employées dans la sérothérapie syphilitique ; le sérum de sang humain, le sérum de sang d'animal sain, le sérum d'animal immunisé.

Disons maintenant quel est celui auquel nous croyons devoir donner la préférence ; exposons les raisons qui guident notre choix.

De l'ensemble des observations des malades traités par les injections de sérum humain, il ne semble pas résulter que ce sérum se soit montré supérieur en rien aux autres sérums.

La seule difficulté que l'on a à se procurer du sang de sujets syphilitiques en rend son emploi peu pratique et nous paraît une raison suffisante pour ne pas le conseiller.

Et, d'ailleurs, pourquoi ne pas lui préférer le sérum d'animal, que l'on peut se procurer si facilement et qui même paraît donner de meilleurs résultats.

Notre choix reste donc limité entre le sérum d'animal sain et celui d'animaux ayant reçu, au préalable, du sang de sujets syphilitiques. Nous donnerons la préférence au sérum d'animal immunisé. Il nous a semblé, en effet, que cette variété de sérum était plus active. Ce fait paraît ressortir de la comparaison des résultats obtenus, d'une part, par M. Feu-

lard, qui employa le sérum d'animal sain, et, d'autre part, par MM. Richet et Héricourt, Triboulet, Blum et Mouchet et par nous qui, plus récemment, avons injecté à nos malades du sérum d'animal immunisé.

C'est donc le sérum d'animal immunisé que l'on devra employer, quand on aura à appliquer cette méthode thérapeutique dans le traitement de la syphilis, c'est celui que nous conseillons.

Disons encore que le choix de l'animal importe fort peu. Dans le laboratoire de physiologie de la Faculté de Médecine, on emploie le chien et l'âne. Le sérum d'âne semble cependant avoir sur celui du chien l'avantage de s'accompagner très rarement d'une réaction quelconque.

2° CONTRE-INDICATIONS. — Avant de soumettre à une telle méthode thérapeutique un malade, en devra s'assurer du bon fonctionnement de ses reins.

En prenant cette précaution, on évitera de provoquer chez les malades des phénomènes de réaction très accentués et des poussées d'urticaire quelquefois très graves.

3° DANGERS. — Cette remarque faite, on peut, en principe, poser l'innocuité absolue des injections de sérum, à condition que le sérum employé soit frais et non altéré, que les ampoules qui le contiennent aient été très hermétiquement fermées et que, bien entendu, toutes les précautions antiseptiques que l'on prend pour les injections sous-cutanées aient été observées, il n'y a aucun inconvénient sérieux à redouter.

Il faut toutefois être prévenu de la fréquence d'une urticaire le plus souvent sans gravité.

Cette urticaire se traduit quelquefois simplement par des démangeaisons plus ou moins vives, sans traces d'éruption

cutanée. Elle disparaît très rapidement; sa durée ne dépasse jamais vingt-quatre heures. Nous l'appellerons *urticaire frustrée*, en comparaison avec l'urticaire franche qui, elle, se manifeste par une éruption cutanée plus ou moins généralisée.

Tantôt, localisée à la seule région du corps où l'injection a été faite, l'urticaire envahit quelquefois, mais très rarement, toute la surface du corps.

Enfin, il survient, parfois après les injections de sérum, comme, d'ailleurs, après toutes les injections sous-cutanées, même quand on n'injecte que de l'eau de laurier-cerise, une légère élévation thermique.

Chez quelques malades, dont le système vaso-moteur est très excitable, cette hyperthermie peut être assez accentuée, mais elle ne s'accompagne pas du malaise ordinaire de la fièvre.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
CHARLES RICHET.

Vu : LE DOYEN :
BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer :
LE VICE-RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
GRÉARD.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.	5
Historique de la sérothérapie de la Syphilis	9
CHAP. I. — Essais thérapeutiques contre la Syphilis avec du sang ou du sérum d'un animal normal.	15
CHAP. II. — Essais thérapeutiques contre la Syphilis avec le sang ou le sérum d'un animal ayant reçu du sang syphilitique	25
CHAP. III. — Essais thérapeutiques contre la Syphilis avec le sang ou le sérum d'un animal ayant reçu des injections de divers produits syphilitiques (chancres, plaques muqueuses, papules géantes, etc.).	49
CHAP. IV. — Essais thérapeutiques contre la Syphilis avec le sang ou le sérum d'individus syphilitiques	53
CHAP. V. — Des ingestions de sérum sublimé.	75
CONCLUSIONS	77

Paris — Typ. et Lith. G. BAILLY et C^{ie}, 96, boulevard Montparnasse

Paris — Typ. et Lith. G. BAILLY et C^{ie}, 96, boulevard Montparnasse
